

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 10 月 3 日 (03.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/077230 A1

(51) 国際特許分類: C12N 15/12, C07K  
14/715, 16/28, C12N 1/15, 1/19, 1/21, 5/10, C12P 21/02,  
G01N 33/15, 33/50, 33/53

KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都 北区 浮間 5 丁  
目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02769

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 前田 正嗣  
(MAEDA, Masatsugu) [JP/JP]; 〒300-4101 茨城県 新治  
郡新治村 永井 1 5 3-2 株式会社中外医科学研究所  
内 Ibaraki (JP). 矢口 紀子 (YAGUCHI, Noriko) [JP/JP];  
〒300-4101 茨城県 新治郡新治村 永井 1 5 3-2 株  
式会社中外医科学研究所内 Ibaraki (JP). 長谷川 雅一  
(HASEGAWA, Masakazu) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県  
御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社  
内 Shizuoka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 22 日 (22.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-87298 2001 年 3 月 26 日 (26.03.2001) JP

(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1-1-1 関鉄つくばビ  
ル 6 階 Ibaraki (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中  
外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI

[続葉有]

(54) Title: NR10 SPLICING VARIANTS

(54) 発明の名称: NR10 スプライシングバリエント

(57) Abstract: It is intended to provide novel hemopoietin receptor proteins, genes encoding the same and production and use thereof. Splicing variants of a human hemopoietin receptor gene NR10 are successfully isolated by PCR cloning. The protein encoded by the isolated genes occurs in two types, i.e., a transmembrane type and a soluble type. The expression of the gene encoding the transmembrane protein is found out in a tissue containing hematopoietic cells. Further, a mouse NR10 gene is identified and its full-length cDNA is isolated. Proteins encoded by these genes, which are novel hemopoietin receptor genes participating in immunomodulation and hematopoietic cell regulation (*in vivo*), are useful in searching for novel hematopoietic factors capable of functionally binding to the above receptor and developing remedies for immunological and hematopoietic diseases.

(57) 要約:

本発明は、新規なヘモポエチン受容体蛋白質及びそれをコードする遺伝子、並びにそれらの製造および用途を提供する。PCRクローニングにより、ヒトヘモポエチン受容体遺伝子NR10のスプライシング変異体を単離することに成功した。単離された遺伝子がコードする蛋白質は細胞膜貫通型と可溶型の2つの型が存在していた。細胞膜貫通型蛋白質をコードする遺伝子は造血系細胞を含む組織で発現が検出された。さらにマウスNR10遺伝子を同定し、全長 cDNAを単離した。これらの遺伝子がコードする蛋白質は、生体免疫調節、造血細胞調節に関与する新規なヘモポエチン受容体分子であり、同受容体と機能結合し得る新規造血性因子の検索や、免疫・造血系関連疾患の治療薬の開発に有用である。

WO 02/077230 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AI., AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NI., PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## NR10 スプライシングバリエント

技術分野

本発明は新規ヘモポエチン受容体蛋白質、それをコードする遺伝子、それらの製造方法及び用途に関する。

背景技術

種々の細胞の増殖や分化の制御、或いは分化成熟した細胞の機能維持、及び賦活化、さらには細胞死に至るまでを司る体液性因子として、これまでに数多くのサイトカインの存在が知られている。新規サイトカイン、中でも特にリンパ造血系機能に対して生理活性を示す新規ヘモポエチン類、及び新規リンフォポエチン類をコードする遺伝子を同定することは、創薬標的分子の探索として最も有効な手段の一つであると考えられる。しかし、これらサイトカインにおける一次構造上の相同性は低く、同一のサブファミリーに属するサイトカインメンバーの間であっても、アミノ酸レベルでの顕著な相同性は認められない (Murakami, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 11349-11353)。そのため配列相同性検索によって、一次構造より新規メンバー遺伝子を推定することは極めて困難である。そこで本発明者らは、上記標的サイトカインに対応する個々の受容体ファミリーの一次構造上に保存されたTrp-Ser-Xaa-Trp-Ser (Xaaは任意のアミノ酸) の5アミノ酸から成るモチーフに注目し、このモチーフを有する新規サイトカイン受容体遺伝子の検索を展開してきた。事実、本アプローチによってIL-11受容体 (Robb, L. et al., J. Biol. Chem. 271 (23), 1996, 13754-13761)、レプチン受容体 (Gainsford T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93 (25), 14564-8)、IL-13受容体 (Hilton D. J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996,

93 (1), 497-501)、及びNR6 (Alexander W. S. et al., Current Biology, 1999, 9, 605-608) が同定されている。本発明者らはこれまでにヒトゲノムデータベース検索によって、新規サイトカイン受容体遺伝子NR10の部分ゲノム配列を見出し、その部分配列をもとに完全長ヒトNR10 cDNAを単離すると共に、一次構造を明らかにした。ヒトNR10の転写産物にはスプライシング変異体に起因する塩基配列の相違によって、細胞膜貫通型受容体蛋白と可溶性分泌型受容体蛋白の二種をコード可能である (国際公開番号 W000/75314)。

### 発明の開示

本発明は、新規ヘモポエチン受容体蛋白質、およびそれらをコードするDNAを提供する。本発明はまた、該DNAが挿入されたベクター、該DNAを保持する形質転換体、および該形質転換体を利用した組換え蛋白質の製造方法を提供する。本発明はさらに、該蛋白質に結合する化合物のスクリーニング方法を提供する。

本発明者らは、上記のヒトNR10の転写産物には、スプライシング変異体に起因する塩基配列の相違によって、細胞膜貫通型受容体蛋白と可溶性分泌型受容体蛋白の2種をコード可能であることを見出している (国際公開番号 W000/75314)。しかし、その細胞膜貫通型受容体であるNR10.3は、細胞内領域にJAKキナーゼ結合部位であるBox1モチーフを保有するものの、リガンド刺激によって活性化される際、NR10分子自身がリン酸化を受けるべきチロシン残基を保有していなかった。これらのことよりNR10は、リガンド結合能を有するサイトカイン受容体 $\alpha$ 鎖であるものの、そのNR10を介した細胞内シグナル伝達には、別のパートナー鎖 (サイトカイン受容体 $\beta$ 鎖) が必要であると予測された。

本発明者らは、NR10遺伝子にさらなるスプライシング変異体が存在するものと予測し、それらの同定を目的としたPCRクローニングを実施した。その結果、い



くつかのスプライシング変異体の単離に成功し、それら変異体の構造解析、及び遺伝子発現解析を行った。その結果NR10遺伝子スプライシング変異体の内の一つが、細胞内領域にチロシン残基を保有していることが明らかとなった。ヒトNR10遺伝子は、選択的スプライシングによって、特に細胞膜貫通領域よりC末端側における構造に多様性を示す。本発明者らは、シグナル伝達機能を有すると予測される上記のスプライシング変異体をNR10.4と命名した。それ以外に、細胞膜貫通領域を保有するものの、シグナル伝達能は有していないと予測される新たなスプライシング変異体を、それぞれNR10.5、NR10.6と命名することで、それら異なる配列を区別した。さらに、細胞膜貫通領域を保有しない新たな可溶性分泌型受容体も単離されNR10.7及びNR10.8とした。組織特異的或いは特定の細胞種特異的な選択的スプライシングによって、NR10遺伝子群の機能発現調節が制御されているものと予測される。ヒトにおけるNR10.4、NR10.5、およびNR10.6の発現を解析した結果、免疫担当組織、造血組織、および生殖組織等において強い発現が検出された。このような発現特性から、これらのNR10分子は生体免疫調節、或いは造血細胞調節に関与していると推定され、同受容体と機能結合し得る新規造血性因子の検索に、同遺伝子を利用することは極めて有用であると考えられる。

これらのヒトNR10遺伝子群スプライシング変異体（「NR10」と総称する）が、機能的に同等であると考えられる根拠の1つは、そのリガンド結合能力にある。それらは、C末端側における構造において、選択的スプライシングに起因する多様性を示すものの、全てのクローンにおいてサイトカイン結合領域を共有している。即ち、細胞外領域においては、何れのクローンにおいてもほぼ同一であるため、これらは同様の立体構造を保有し、さらに同一の特異的リガンドを認識すると考えられる。一方、生物機能活性において、それぞれが異なる生体機能責任を果たすと考えられる理由は、それらの細胞内シグナル伝達機能の相違にある。ヒトNR10.4遺伝子配列以下、本発明において同定された複数のスプライシング変異体の存在が明らかとなる以前は、特にNR10.1及びNR10.3の解析より、細胞内領域

において、C末端側に伸びるアミノ酸配列が短かったことより、単独では細胞内に強い増殖シグナル、或いは分化シグナルを伝達することは難しいと考えられた。それは、両者とも細胞膜貫通領域直下に存在するBox1モチーフ（数個の塩基性アミノ酸と複数の疎水性アミノ酸に続く、Pro-Xaa-Pro配列）（Xaaは任意のアミノ酸を表す）を保有していることから、JAKキナーゼの結合が予測されながら、NR10.1と NR10.3の何れの場合においても、そのBox1モチーフよりC末端側の配列内に、自身がリン酸化を受けるためのチロシン残基が存在しなかったためである。以上の推測より、同受容体ファミリーに属する、殆どの受容体の場合と同様に、NR10においてもヘテロダイマー、或いはヘテロトリマーといったマルチコンプレックスを、別の受容体サブユニットと共に形成することによって、細胞内シグナル伝達機能を成立させるものと予測された。ところが本発明におけるシグナル伝達型受容体NR10.4の同定によって、NR10は第三のパートナー鎖を必要とせず、ホモ二量体として機能し得る可能性も示唆される。一方シグナル伝達機能を持たないと予測されるスプライシング変異体NR10.6を、優勢機能欠損体（ドミナントネガティブ）鎖として細胞表面に過剰発現させることにより、リガンド探索系の評価に利用することも極めて有効であると考えられる。また、分泌型受容体NR10.7 及びNR10.8をデコイ型受容体として利用することで、細胞表面NR10分子に対するNR10リガンド分子の結合を競合阻害（拮抗阻害）することが可能であると考えられる。

さらに、本発明者らは、ヒトNR10.4遺伝子に対応するマウスNR10相同遺伝子を同定し、全長 cDNAを単離すると共に、一次構造を解析した。本発明においてマウスNR10遺伝子が同定、単離されその構造が明らかとなったことより、ヒトNR10分子と同様の手段によって、マウスNR10リガンドの検索が展開可能となった。マウスNR10リガンド検索系の構築は、ヒト由来の試験検体を用いることなくNR10リガンドの検索が可能となるため極めて有効であると考えられる。また、ヒト被検体では実施不可能なNR10分子機能解析の詳細を、マウス被検体を利用することで

実施することもできる。さらに、マウスNR10をコードするマウスゲノム遺伝子断片を用いることによって、NR10遺伝子欠損マウスを作成することも、NR10分子機能を解析する上で極めて有効であると考えられる。

すなわち、本発明は、新規なヘモポエチン受容体およびそれらの遺伝子、ならびにそれらの利用に関し、より具体的には、

(1) 下記 (a) から (d) のいずれかに記載のDNA、

(a) 配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質をコードするDNA、

(b) 配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含むDNA、

(c) 配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および/または付加したアミノ酸配列を有し、配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNA、

(d) 配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNA、

(2) 配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質の部分ペプチドをコードするDNA、

(3) (1) または (2) に記載のDNAによりコードされる蛋白質またはペプチド、

(4) (1) または (2) に記載のDNAが挿入されたベクター、

(5) (1) または (2) に記載のDNAまたは (4) に記載のベクターを保持する形質転換体、

(6) (5) に記載の形質転換体を培養し、該形質転換体またはその培養上清から発現させた蛋白質を回収する工程を含む、(3) に記載の蛋白質またはペプチドの製造方法、

(7) (3) に記載の蛋白質に結合する抗体、

(8) 配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAまたはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチド、

(9) (3) に記載の蛋白質に結合する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 該蛋白質またはその部分ペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該蛋白質またはその部分ペプチドと被検試料との結合活性を検出する工程、

(c) 該蛋白質またはその部分ペプチドに結合する活性を有する化合物を選択する工程、を含む方法、を提供するものである。

本発明は、ヘモポエチン受容体NR10の新規分子を提供する。GenBankデータベース解析、およびRT-PCRによる解析の結果から、本発明者らはヒト由来の新規ヘモポエチン受容体遺伝子NR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、およびNR10.8を同定し単離することに成功した。さらに本発明者らは、マウスNR10 (NR10CおよびNR10B) 遺伝子を初めて単離することに成功した。NR10.4、NR10.5、およびNR10.6は細胞膜貫通型受容体をコードしており、NR10.7 およびNR10.8は可溶性受容体をコードしていた。またマウスNR10CおよびNR10Bは、いずれも細胞膜貫通型受容体をコードしていた。

NR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、およびNR10.8 cDNAの塩基配列を、それぞれ配列番号：3、5、7、9、および11に、これらのcDNAによりコードされる蛋白質のアミノ酸配列を、それぞれ配列番号：4、6、8、10、および12に示す。また、マウスNR10CおよびNR10B cDNAの塩基配列を、それぞれ配列番号：

13および15に、これらのcDNAによりコードされる蛋白質のアミノ酸配列を、それぞれ配列番号：14および16に示す。

細胞外領域においては、NR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、およびNR10.8は共にほぼ同一であるため、これらは同様の立体構造を保有し、さらに同一の特異的リガンドを認識すると考えられる。

RT-PCR法を用いて各ヒト臓器における遺伝子発現解析を実施した結果、NR10.4、NR10.5、及びNR10.6遺伝子においては、免疫担当組織、造血担当組織、及び生殖組織において強い発現が検出された。具体的には、胸腺、リンパ節、末梢白血球、肺、骨髄などの免疫担当組織、及び造血担当組織で強い発現が検出され、さらに、精巣、前立腺、胎盤、子宮などの生殖組織、及び内分泌組織においても強い発現が検出された。その他、腎臓、脾臓、小腸において弱い発現が検出されたものの、脾臓、扁桃、心臓、脳、肝臓、骨格筋、結腸においては全く発現が認められなかった。一方、血球組織細胞のうち、CD14+単球（マクロファージ）、CD4+T細胞群、静止期CD19+B細胞においては強い発現が検出されたが、CD8+T細胞群と活性化CD19+B細胞では、全く発現が認められなかった。これらの発現分布を総合すると、主に免疫担当細胞系組織、及び造血細胞を含むと考えられる組織に強い発現の局在が検出されたことより、本発明の遺伝子は新規造血因子受容体をコードするものと推定される。また、上記以外の組織においても発現分布が認められたことは、本発明の遺伝子が免疫系及び造血系のみならず、多岐にわたる生体内の生理機能を調節し得る可能性をも示唆している。

本発明の蛋白質には、医療への応用が考えられる。本発明の遺伝子が胸腺および末梢白血球に発現していることから未知の造血因子の受容体である可能性が示唆される。従って、本発明の蛋白質はこの未知の造血因子を得るための有用な材料を提供するものと考えられる。また、本発明の蛋白質と機能結合し得るアゴニスト、或いはアンタゴニストの検索を、ペプチドライブラリー、または合成化学材料に対しておこない、単離同定することも考えられる。さらに、本発明の蛋

白質に機能結合する新規分子、及び本発明の蛋白質の機能を制限し得る特異的抗体の検索による、生体免疫応答制御や造血細胞制御といった臨床応用が期待される。

また、本発明の遺伝子の発現はこれら造血組織中の限られた細胞集団に特異的に発現している可能性が想定され、この細胞集団を分離する手段として本発明の蛋白質に対する抗体は有用である。この様にして分離された細胞集団は細胞移植療法への応用が可能である。さらに該抗体は白血病を初めとした疾患の病型診断あるいは治療への応用も期待される。

一方、本発明の蛋白質の細胞外ドメインを含む可溶性蛋白質、あるいはNR10.7およびNR10.8等の可溶性蛋白質はデコイ型受容体としてNR10リガンドの阻害剤としての利用が想定され、NR10が関与する白血病を初めとする疾患の治療への応用が期待できる。

本発明は、配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を包含する。このような蛋白質には、例えば、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）に対応する他の生物のホモログ蛋白質および変異体が含まれる。本発明において「機能的に同等」とは、対象となる蛋白質が、上記ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B；それぞれ配列番号：16または18）と同等の生物学的活性を有することを指す。生物学的活性としては、例えば、膜結合型または可溶性の造血因子受容体蛋白質活性である。

ある蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製するための、当業者によく知られた方法としては、蛋白質に変異を導入する方法が知られている。例えば、当業者で

あれば、部位特異的変異誘発法 (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, M. J. and Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer, W. and Fritz, H. J. (1987) Methods Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, T. A. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 82, 488-492; Kunkel T. A. (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) などを用いて、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、または NR10.8 蛋白質 (それぞれ配列番号: 4、6、8、10、12、または14)、あるいはマウスNR10蛋白質 (NR10CまたはNR10B) (それぞれ配列番号: 16または18) のアミノ酸に適宜変異を導入することによりこれらの蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製することができる。また、アミノ酸の変異は自然界においても生じうる。このように、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、または NR10.8蛋白質 (それぞれ配列番号: 4、6、8、10、12、または14)、あるいはマウスNR10蛋白質 (NR10CまたはNR10B) (それぞれ配列番号: 16または18) のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が変異したアミノ酸配列を有し、対応する元の蛋白質 (それぞれ配列番号: 4、6、8、10、12、14、16、または18) と機能的に同等な蛋白質もまた本発明の蛋白質に含まれる。

本発明の蛋白質と機能的に同等な蛋白質としては、具体的には、配列番号: 4、6、8、10、12、14、16、または18に示されるアミノ酸配列中の1又は2個以上、好ましくは、2個以上30個以下、より好ましくは2個以上10個以下のアミノ酸が欠失したもの、配列番号: 4、6、8、10、12、14、16、または18に示されるアミノ酸配列に1又は2個以上、好ましくは、2個以上30個以下、より好ましくは2個以上10個以下のアミノ酸が付加したもの、配列番号: 4、6、8、10、12、14、16、または18に示されるアミノ酸配列中の1又は2個以上、好ましくは、2個以上30個以下、より好ましくは2個以上10個以下のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたものが挙げられる。

変異するアミノ酸残基においては、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に変異されることが望ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸 (A, I, L, M, F, P, W, Y, V)、親水性アミノ酸 (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T)、脂肪族側鎖を有するアミノ酸 (G, A, V, L, I, P)、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸 (S, T, Y)、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸 (C, M)、カルボン酸及びアミド含有側鎖を有するアミノ酸 (D, N, E, Q)、塩基含有側鎖を有するアミノ酸 (R, K, H)、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸 (H, F, Y, W) を挙げることができる (括弧内はいずれもアミノ酸の一文字表記を表す)。このように、アミノ酸が保存的置換を受けた蛋白質は本発明の蛋白質に含まれる。

なお、あるアミノ酸配列に対する1又は複数個のアミノ酸残基の欠失、付加及び/又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有する蛋白質がその生物学的活性を維持することはすでに知られている (Mark, D. F. et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 5662-5666; Zoller, M. J. and Smith, M. (1982) Nucleic Acids Res. 10, 6487-6500; Wang, A. et al. (1984) Science 224, 1431-1433; Dalbadie-McFarland, G. et al. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 6409-6413)。

ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質 (それぞれ配列番号: 4、6、8、10、12、または14)、あるいはマウスNR10蛋白質 (NR10CまたはNR10B) (それぞれ配列番号: 16または18) のアミノ酸配列に1又は複数個のアミノ酸残基が付加された蛋白質としては、例えば、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質 (それぞれ配列番号: 4、6、8、10、12、または14)、あるいはマウスNR10蛋白質 (NR10CまたはNR10B) (それぞれ配列番号: 16または18) を含む融合蛋白質が挙げられる。融合蛋白質は、これらのNR10蛋白質と他のペプチド又は蛋白質とが融合したものであり、このような融合タンパク質もまた本発明に含まれる。融合蛋白質を作製する方法は、



NR10蛋白質をコードするDNAと他のペプチド又は蛋白質をコードするDNAをフレームが一致するように連結してこれを発現ベクターに導入し、宿主で発現させればよく、当業者に公知の手法を用いることができる。本発明の蛋白質との融合に付される他のペプチド又は蛋白質としては、特に限定されない。

本発明の蛋白質との融合に付される他のペプチドとしては、例えば、FLAG (Hopp, T. P. et al. (1988) BioTechnology 6, 1204-1210)、6 個のHis (ヒスチジン) 残基からなる6×His、10×His、インフルエンザ凝集素 (HA)、ヒトc-mycの断片、VSV-GPの断片、p18HIVの断片、T7-tag、HSV-tag、E-tag、SV40T 抗原の断片、Ick tag、 $\alpha$ -tubulinの断片、B-tag、Protein C の断片等の公知のペプチドを使用することができる。また、本発明の蛋白質との融合に付される他の蛋白質としては、例えば、GST (グルタチオン S-トランスフェラーゼ)、HA (インフルエンザ凝集素)、イムノグロブリン定常領域、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、MBP (マルトース結合蛋白質) 等が挙げられる。市販されているこれらペプチドまたは蛋白質をコードするDNAを、本発明の蛋白質をコードするDNAと融合させ、これにより調製された融合DNAを発現させることにより、融合蛋白質を調製することができる。

また、本発明の蛋白質としては特に、ヒトNR10.4 (配列番号：4) に記載に記載のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および/または付加したアミノ酸配列を有し、かつ配列番号：2 1に記載のアミノ酸配列の連続した少なくとも7アミノ酸、好ましくは8アミノ酸以上、より好ましくは9アミノ酸以上を含み、配列番号：4に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質が含まれる。また、本発明の蛋白質には、ヒトNR10.5 (配列番号：6) に記載に記載のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および/または付加したアミノ酸配列を有し、かつ配列番号：2 4に記載のアミノ酸配列の連続した少なくとも7アミノ酸、好ましくは8アミノ酸以上、より好ましくは9アミノ酸以上を含み、配列番号：6に記載のアミノ

酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質が含まれる。

またヒトNR10.4（配列番号：4）およびマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）と機能的の同等な蛋白質としては、特に、ヒトNR10.4またはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列を有し、かつBOX1（Pro-Xaa-Pro）とBOX1のC末端側にチロシン残基を有する蛋白質が挙げられる。

また、ある蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製する当業者によく知られた他の方法としては、ハイブリダイゼーション技術（Sambrook, J. et al. (1989) Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. press）を利用する方法が挙げられる。即ち、当業者であれば、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNA配列（配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）もしくはその一部を基に、これと相同性の高いDNAを単離して、該DNAから上記蛋白質と機能的に同等な蛋白質を単離することも通常行いうることである。このように、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNAもしくはその一部からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、それぞれヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）と機能的に同等な蛋白質もまた本発明の蛋白質に含まれる。このような蛋白質としては、例えば、ヒトおよびマウス以外の哺乳動物のホモログ（例えば、サル、ラット、ウサギ、ウシの遺伝子がコードする蛋白質）が挙げられ

る。ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、または NR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNAと相同性の高いcDNAを、動物から単離する場合、特に脾臓、胸腺、リンパ節、骨髓、末梢白血球などの造血担当細胞系組織、及び免疫担当細胞系組織を用いることが好ましいと考えられるが、それらの臓器に限定されない。

ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、または NR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）と機能的に同等な蛋白質をコードするDNAを単離するためのハイブリダイゼーションの条件としては、当業者であれば適宜選択することができる。ハイブリダイゼーションの条件は、例えば、ストリンジентな条件が挙げられる。ストリンジентの条件とは、例えばExpressHyb Hybridization Solution（クロンテック社製）をハイブリダイゼーションバッファーとして用い、42℃、好ましくは50℃で1時間ハイブリダイズさせた後、ハイブリダイゼーション後の洗浄条件として、42℃、2×SSC、0.1% SDSが挙げられ、好ましくは50℃、2×SSC、0.1% SDSである。またより好ましくは、よりストリンジентな条件が挙げられる。よりストリンジентな条件とは、例えば上記の溶液中でハイブリダイゼーションバッファー中 65℃で1時間ハイブリダイズさせた後、ハイブリダイゼーション後の洗浄条件として、65℃、2×SSC及び0.1% SDSが挙げられる。これらの条件において、温度を下げる程に高い相同性を有するDNAのみならず、低い相同性しか有していないDNAまでも包括的に得ることができる。逆に、温度を上げる程、高い相同性を有するDNAのみを得られることが期待できる。但し、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーに影響する要素としては温度以外にも塩濃度など複数の要素が考えられ、当業者であればこれら要素を適宜選択することで同様のストリンジエンシーを実現することが可能である。

また、ハイブリダイゼーションにかえて、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNA（配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）の配列情報を基に合成したプライマーを用いる遺伝子増幅法、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を利用して目的のDNAを単離することも可能である。

これらハイブリダイゼーション技術または遺伝子増幅技術により単離されるDNAがコードする、ヒトNR10.4、10.5、10.6、10.7、または10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）と機能的に同等な蛋白質は、通常、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）とアミノ酸配列において高い相同性を有する。本発明の蛋白質には、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）と機能的に同等であり、かつ配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18に示されるアミノ酸配列と高い相同性を有する蛋白質も含まれる。高い相同性とは、通常、70%以上の相同性、好ましくは80%以上の相同性、さらに好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上の同一性を指す。蛋白質の相同性を決定するには、文献（Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 726-730）に記載のアルゴリズムにしたがえばよい。

本発明の蛋白質としては、特に配列番号：19の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNA（cDNAなど）によ

りコードされる蛋白質であって、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）と機能的に同等の蛋白質が好ましい。中でも、配列番号：20の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、ヒトNR10.4（配列番号：4）と機能的に同等の蛋白質は、本発明の蛋白質として好ましい。さらに、配列番号：22の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNA（cDNAなど）によりコードされる蛋白質であって、ヒトNR10.5蛋白質（配列番号：6）と機能的に同等の蛋白質は、本発明の蛋白質として特に好ましい。中でも、配列番号：23に記載の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、ヒトNR10.5蛋白質（配列番号：6）と機能的に同等の蛋白質は、本発明の蛋白質として特に好ましい。

本発明の蛋白質は、後述するそれを産生する細胞や宿主あるいは精製方法により、アミノ酸配列、分子量、等電点又は糖鎖の有無や形態などが異なり得る。しかしながら、得られた蛋白質が、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10CまたはNR10B（それぞれ配列番号：16または18）と同等の機能を有している限り、本発明に含まれる。例えば、本発明の蛋白質を原核細胞、例えば大腸菌で発現させた場合、本来の蛋白質のアミノ酸配列のN末端にメチオニン残基が付加される。また、真核細胞、例えば哺乳動物細胞で発現させた場合、N末端のシグナル配列は除去される。本発明の蛋白質はこのような蛋白質も包含する。

ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、およびNR10.8蛋白質のアミノ酸配列の一次構造（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、および14）を、Predict Protein サーバ内の蛋白質構造解析プログラム（European Molecular Bio

logy Laboratory, Heidelberg, Germany の “The PredictProtein server” のウェブサイト; <http://www.embl-heidelberg.de/predictprotein/>) を用いて解析した結果、いずれの蛋白質においても、シグナル配列は 1位の Met から 51位の Ala までと推定された。したがって、本発明は配列番号：4 に記載のアミノ酸配列において、52位のAlaから764位のValまでからなる蛋白質を包含する。同様に、配列番号：6 に記載のアミノ酸配列において、52位のAlaから764位のValまでからなる蛋白質を包含する。さらに、配列番号：8 に記載のアミノ酸配列において、52位のAlaから627位のProまでからなる蛋白質を包含する。さらに、配列番号：10 に記載のアミノ酸配列において、52位のAlaから581位のSerまでからなる蛋白質を包含する。さらに、配列番号：12 に記載のアミノ酸配列において、52位のAlaから549位のAsnまでからなる蛋白質を包含する。さらに、配列番号：14 に記載のアミノ酸配列において、52位のAlaから548位のArgまでからなる蛋白質を包含する。

本発明の蛋白質は、当業者に公知の方法により、組み換え蛋白質として、また天然の蛋白質として調製することが可能である。組み換え蛋白質であれば、本発明の蛋白質をコードするDNA（例えば配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17 に記載の塩基配列を有するDNA）を、適当な発現ベクターに組み込み、これを適当な宿主細胞に導入して得た形質転換体を回収し、抽出物を得た後、イオン交換、逆相、ゲル濾過などのクロマトグラフィー、あるいは本発明の蛋白質に対する抗体をカラムに固定したアフィニティークロマトグラフィーにかけることにより、または、さらにこれらのカラムを複数組み合わせることにより精製し、調製することが可能である。

また、本発明の蛋白質をグルタチオン S-トランスフェラーゼ蛋白質との融合蛋白質として、あるいはヒスチジンを複数付加させた組み換え蛋白質として宿主細胞（例えば、動物細胞や大腸菌など）内で発現させた場合には、発現させた組み換え蛋白質はグルタチオンカラムあるいはニッケルカラムを用いて精製する

ことができる。融合蛋白質の精製後、必要に応じて融合蛋白質のうち、目的の蛋白質以外の領域を、トロンピンまたはファクターXaなどにより切断し、除去することも可能である。

天然の蛋白質であれば、当業者に周知の方法、例えば、本発明の蛋白質を発現している組織や細胞の抽出物に対し、後述する本発明の蛋白質に結合する抗体が結合したアフィニティーカラムを作用させて精製することにより単離することができる。抗体はポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。

本発明は、また、本発明の蛋白質の部分ペプチドを包含する。本発明の蛋白質に特異的なアミノ酸配列からなる部分ペプチドは、少なくとも7アミノ酸、好ましくは8アミノ酸以上、さらに好ましくは9アミノ酸以上のアミノ酸配列からなる。該部分ペプチドは、例えば、本発明の蛋白質に対する抗体の作製、本発明の蛋白質に結合する化合物のスクリーニングや、本発明の蛋白質の促進剤や阻害剤のスクリーニングに利用し得る。また、本発明の蛋白質のリガンドに対するアンタゴニストになり得る。本発明の蛋白質の部分ペプチドとしては、例えば、配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質の活性中心からなる部分ペプチドが挙げられる。また、疎水性プロット解析から推定される疎水性領域や親水性領域の1つあるいは複数の領域を含む部分ペプチドが挙げられる。これらの部分ペプチドは1つの疎水性領域の一部あるいは全部を含んでいてもよいし、1つの親水性領域の一部あるいは全部を含んでいてもよい。また、例えば、本発明の蛋白質の可溶性蛋白質や細胞外領域からなる蛋白質も本発明に包含される。

また、本発明の蛋白質の部分ペプチドとしては、特に配列番号：21（NR10.4のエクソンCP10.4にコードされるアミノ酸配列）もしくはその一部を含む蛋白質が含まれる。また、配列番号：24（NR10.5のエクソンCP10.5にコードされるアミノ酸配列）もしくはその一部を含む蛋白質が含まれる。

本発明の部分ペプチドは、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明の蛋白質を適切なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチド合成法としては、たとえば固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。

本発明の部分ペプチドを含む蛋白質には、本発明の蛋白質と他のヘモポエチン受容体蛋白質とのキメラ蛋白質が含まれる。例えば、実施例に記載したような、本発明の蛋白質の細胞外ドメインと、他のヘモポエチン受容体蛋白質の細胞膜貫通ドメインを含む細胞内ドメインを連結させたキメラ受容体は、本発明の蛋白質のリガンドに応答して、該他のヘモポエチン受容体蛋白質のシグナルを伝達させるために有用である。また、本発明の蛋白質以外のヘモポエチン受容体の細胞外ドメインと、本発明の蛋白質の細胞膜貫通ドメインを含む細胞内ドメインを連結させたキメラ受容体は、該他のヘモポエチン受容体蛋白質のリガンドに応答して、本発明の蛋白質のシグナルを伝達させるために有用である。リガンドが知られている既知のヘモポエチン受容体の細胞外ドメイン（リガンド結合領域）を用いて本発明の蛋白質とのキメラ受容体を作製することにより、本発明の蛋白質のシグナル伝達作用を検討することが可能である。このように本発明は、本発明の蛋白質の細胞内ドメインと他のヘモポエチン受容体蛋白質の細胞膜貫通ドメインを含む細胞内ドメインを連結させたキメラ受容体、ならびに本発明の蛋白質以外のヘモポエチン受容体の細胞外ドメインと、本発明の蛋白質の細胞膜貫通ドメインを含む細胞内ドメインを連結させたキメラ受容体が含まれる。

また、本発明は、本発明の蛋白質をコードするDNAを提供する。本発明のDNAは、上述したような本発明の蛋白質のin vivoや in vitroにおける生産に利用される他、例えば、本発明の蛋白質をコードする遺伝子の異常に起因する疾患の遺伝子治療などへの応用も考えられる。本発明のDNAは、本発明の蛋白質をコードするものであれば、いかなる形態でもよい。即ち、mRNAから合成されたcDNAであるか、ゲノムDNAであるか、化学合成DNAであるかなどを問わない。また、本発明



の蛋白質をコードしうる限り、遺伝暗号の縮重に基づく任意の塩基配列を有するDNAが含まれる。

本発明のDNAは、当業者に公知の方法により調製することができる。例えば、本発明の蛋白質を発現している細胞よりcDNAライブラリーを作製し、本発明のDNAの配列（例えば、配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）またはその一部をプローブにしてハイブリダイゼーションを行うことにより調製できる。cDNAライブラリーは、例えば文献（Sambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)）に記載の方法により調製してもよいし、市販のDNAライブラリーを用いてもよい。また、本発明の蛋白質を発現している細胞よりRNAを調製し、逆転写酵素によりcDNAを合成した後、本発明のDNAの配列（例えば、配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）に基づいてオリゴDNAを合成し、これをプライマーとして用いてPCR反応を行い、本発明の蛋白質をコードするcDNAを増幅させることにより調製することも可能である。

また、得られたcDNAの塩基配列を決定することにより、それがコードする翻訳領域を決定でき、本発明の蛋白質のアミノ酸配列を得ることができる。また、得られたcDNAをプローブとしてゲノムDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、ゲノムDNAを単離することができる。

具体的には、次のようにすればよい。まず、本発明の蛋白質を発現する細胞、組織、臓器（例えば胸腺、リンパ節、末梢白血球、または骨髄などの造血担当細胞系組織、及び免疫担当細胞系組織など）から、mRNAを単離する。mRNAの単離は、公知の方法、例えば、グアニジン超遠心法（Chirgwin, J. M. et al. (1979) Biochemistry 18, 5294-5299）、AGPC法（Chomczynski, P. and Sacchi, N. (1987) Anal. Biochem. 162, 156-159）等により全RNAを調製し、mRNA Purification Kit（Pharmacia）等を使用して全RNAからmRNAを精製することにより行うことができる。また、QuickPrep mRNA Purification Kit（Pharmacia）を用いることにより

mRNAを直接調製することもできる。

得られたmRNAから逆転写酵素を用いてcDNAを合成する。cDNAの合成は、AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit（生化学工業）等を用いて行うこともできる。また、本明細書に記載されたDNA配列等を用いて、5'-Ampli FINDER RACE Kit（Clontech製）およびポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction; PCR）を用いた5'-RACE法や3'-RACE法（Frohman, M. A. et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85, 8998-9002; Belyavsky, A. et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17, 2919-2932）に従い、cDNAの合成および増幅を行うことができる。

得られたPCR産物から目的とするDNA断片を調製し、ベクターDNAと連結する。さらに、これより組み換えベクターを作製し、大腸菌等に導入してコロニーを選択して所望の組み換えベクターを調製する。目的とするDNAの塩基配列は、公知の方法、例えば、ジデオキシヌクレオチドチェインターミネーション法により確認することができる。

また、本発明のDNAにおいては、発現に使用する宿主のコドン使用頻度を考慮して、より発現効率の高い塩基配列を設計することができる（Grantham, R. et al. (1981) Nucleic Acids Res. 9, 43-74）。また、本発明のDNAは、市販のキットや公知の方法によって改変することができる。改変としては、例えば、制限酵素による消化、合成オリゴヌクレオチドや適当なDNAフラグメントの挿入、リンカーの付加、開始コドン（ATG）および／または終止コドン（TAA、TGA、またはTAG）の挿入等が挙げられる。

本発明のDNAは、配列番号3、5、7、9、11、13、15、または17の塩基配列中の蛋白質コード配列（CDS）からなるDNAが含まれる。具体的には、本発明のDNAは、具体的には、配列番号：3の塩基配列において7位の塩基Aから2298位の塩基CからなるDNA、配列番号：5の塩基配列において7位の塩基Aから2298位の塩基CからなるDNA、配列番号：7の塩基配列において7位の塩基Aから1887

位の塩基CからなるDNA、配列番号：9の塩基配列において7位の塩基Aから1749位の塩基CからなるDNA、配列番号：11の塩基配列において7位の塩基Aから1653位の塩基TからなるDNA、配列番号：13の塩基配列において7位の塩基Aから1650位の塩基AからなるDNA、配列番号：15の塩基配列において331位の塩基Aから2478位の塩基CからなるDNA、配列番号：17の塩基配列において421位の塩基Aから2568位の塩基CからなるDNAを包含する。

本発明のDNAはまた、配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17に示す塩基配列からなるDNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズするDNAであり、且つ上記本発明の蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNAを含む。

ストリンジントな条件としては、当業者であれば適宜選択することができるが、例えば上記したストリンジントな条件が挙げられる。すなわち、例えばExpressHyb Hybridization Solution (クロンテック社製)をハイブリダイゼーションバッファーとして用い、42℃、好ましくは50℃で1時間ハイブリダイズさせた後、ハイブリダイゼーション後の洗浄条件として、42℃、2×SSC、0.1%SDSが挙げられ、好ましくは50℃、2×SSC、0.1%SDSである。またより好ましくは、よりストリンジントな条件が挙げられる。よりストリンジントな条件とは、例えばExpressHyb Hybridization Solution (クロンテック社製)をハイブリダイゼーションバッファーとして用い、42℃、好ましくは50℃で1時間ハイブリダイズさせた後、ハイブリダイゼーション後の洗浄条件として、65℃、2×SSC及び0.1%SDSが挙げられる。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有するDNAを得ることができる。上記のハイブリダイズするDNAは好ましくは天然由来のDNA、例えばcDNA又は染色体DNAであってよい。

本発明のDNAとしては、特に配列番号：19の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズするDNA (cDNAなど) であって、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質 (それぞれ配

列番号：4、6、8、10、12、または14）と機能的に同等の蛋白質をコードするDNAが好ましい。中でも、配列番号：20の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNAであって、ヒトNR10.4（配列番号：4）と機能的に同等の蛋白質をコードするDNAは好ましい。さらに、配列番号：22の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNA（cDNAなど）であって、ヒトNR10.5蛋白質（配列番号：6）と機能的に同等の蛋白質をコードするDNAは特に好ましい。中でも、配列番号：23に記載の塩基配列もしくはその一部からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするDNAであって、ヒトNR10.5蛋白質（配列番号：6）と機能的に同等の蛋白質をコードするDNAは特に好ましい。

本発明は、また、本発明のDNAが挿入されたベクターを提供する。本発明のベクターとしては、宿主細胞内において本発明のDNAを保持したり、本発明の蛋白質を発現させるために有用である。

ベクターとしては、例えば、大腸菌を宿主とする場合には、ベクターを大腸菌（例えば、JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101、XL1-Blue）などで大量に増幅させて大量調製するために、大腸菌で増幅されるための「ori」をもち、さらに形質転換された大腸菌の選抜遺伝子（例えば、なんらかの薬剤（アンピシリンやテトラサイクリン、カナマイシン、クロラムフェニコール等）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）を有すれば特に制限はない。ベクターの例としては、M13系ベクター、pUC系ベクター、pBR322、pBluescript、pCR-Scriptなどが挙げられる。また、cDNAのサブクローニング、切り出しを目的とした場合、上記ベクターの他に、例えば、pGEM-T、pDIRECT、pT7などが挙げられる。本発明の蛋白質を生産する目的においてベクターを使用する場合には、特に、発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、例えば、大腸菌での発現を目的とした場合は、ベクターが大腸菌で増幅されるような上記特徴を持つほかに、宿主をJM109、DH5 $\alpha$ 、HB101、XL1-Blueなどの大腸菌とした場合においては、大腸菌で効率よく発現できるようなプロモ

ーター、例えば、lacZプロモーター (Ward, E. S. et al. (1989) Nature 341, 544-546; Ward, E. S. (1992) FASEB J. 6, 2422-2427)、araBプロモーター (Better, M. et al. (1988) Science 240, 1041-1043)、またはT7プロモーターなどを持っていることが不可欠である。このようなベクターとしては、上記ベクターの他に pGEX-5X-1 (Pharmacia社製)、「QIAexpress system」(Qiagen社製)、pEGFP、またはpET (この場合、宿主はT7 RNAポリメラーゼを発現しているBL21が好ましい) などが挙げられる。

また、ベクターには、ポリペプチド分泌のためのシグナル配列が含まれていてもよい。蛋白質分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、pelBシグナル配列 (Lei, S. P. et al (1987) J. Bacteriol. 169, 4379) を使用すればよい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば塩化カルシウム法、エレクトロポレーション法を用いて行うことができる。

大腸菌以外においても、例えば、本発明の蛋白質を製造するためのベクターとして、哺乳動物由来の発現ベクター (例えば、pcDNA3 (Invitrogen社製) や、pEF-BOS (Mizushima, S. and Nagata, S. (1990) Nucleic Acids Res. 18, 5322)、pEF、pCDM8)、昆虫細胞由来の発現ベクター (例えば「BAC-TO-BAC Baculovirus Expression Systems」(GIBCO BRL社製)、pBacPAK8)、植物由来の発現ベクター (例えばpMH1、pMH2)、動物ウィルス由来の発現ベクター (例えば、pHSV、pMV、pAdexLcw)、レトロウィルス由来の発現ベクター (例えば、pZIPneo)、酵母由来の発現ベクター (例えば、「Pichia Expression Kit」(Invitrogen社製)、pNV11、SP-Q01)、枯草菌由来の発現ベクター (例えば、pPL608、pKTH50) が挙げられる。

CHO細胞、COS細胞、NIH3T3細胞等の動物細胞での発現を目的とした場合には、細胞内で発現させるために必要なプロモーター、例えばSV40プロモーター (Mulligan, R. C. et al. (1979) Nature 277, 108-114)、MMLV-LTRプロモーター、EF1 $\alpha$ プロモーター (Mizushima, S. and Nagata, S. (1990) Nucleic Acids Res.

18, 5322)、CMVプロモーター等を持っていることが不可欠であり、細胞への形質転換を選抜するための遺伝子（例えば、薬剤（ネオマイシン、G418等）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）を有すればさらに好ましい。このような特性を有するベクターとしては、例えば、pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13等が挙げられる。

さらに、細胞内での遺伝子のコピー数を増幅させ、遺伝子を安定的に発現させるには、核酸合成経路を欠損したCHO細胞にそれを相補するDHFR遺伝子を有するベクター（例えば、pCHO1等）を導入し、メトトレキサート（MTX）により増幅させる方法が挙げられ、また、遺伝子の一過性の発現を目的とする場合には、SV40 T抗原を発現する遺伝子を染色体上に持つCOS細胞を用いてSV40の複製起点を持つベクター（pcD等）で形質転換する方法が挙げられる。複製起点としては、また、ポリオーマウィルス、アデノウィルス、ウシパピローマウィルス（BPV）等に由来するものを用いることもできる。さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは選択マーカーとして、アミノグリコシドトランスフェラーゼ（APH）遺伝子、チミジンキナーゼ（TK）遺伝子、大腸菌キサンチンゲアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ecogpt）遺伝子、またはジヒドロ葉酸還元酵素（dhfr）遺伝子等を含むことができる。

一方、動物の生体内で本発明のDNAを発現させる方法としては、本発明のDNAを適当なベクターに組み込み、例えば、レトロウイルス法、リポソーム法、カチオニックリポソーム法、アデノウイルス法などにより生体内に導入する方法などが挙げられる。これにより、本発明の遺伝子の変異に起因する疾患に対する遺伝子治療を行うことが可能である。用いられるベクターとしては、例えば、アデノウイルスベクター（例えばpAdex1cw）やレトロウイルスベクター（例えばpZIPneo）などが挙げられるが、これらに制限されない。ベクターへの本発明のDNAの挿入などの一般的な遺伝子操作は、常法に従って行うことが可能である（Sambrook, J. et al. (1989) *Molecular Cloning* 2nd ed., 5.61-5.63, Cold Spring Harbor Lab.

press)。生体内への投与は、ex vivo法であっても、in vivo法であってもよい。

また、本発明は、本発明のDNAまたはベクターが導入された形質転換体を提供する。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、例えば、大腸菌や種々の動物細胞などを用いることが可能である。本発明の宿主細胞は、例えば、本発明の蛋白質の製造や発現のための産生系として使用することができる。蛋白質製造のための産生系は、in vitroおよびin vivo の産生系がある。in vitroの産生系としては、真核細胞を使用する産生系や原核細胞を使用する産生系が挙げられる。

真核細胞を使用する場合、例えば、動物細胞、植物細胞、真菌細胞を宿主に用いることができる。動物細胞としては、哺乳類細胞、例えば、CHO、COS、3T3、ミエローマ、BHK (baby hamster kidney)、HeLa、Vero、両生類細胞、例えばアフリカツメガエル卵母細胞 (Valle, et al. (1981) Nature 291, 358-340)、あるいは昆虫細胞、例えば、Sf9、Sf21、Tn5が知られている。CHO細胞としては、特に、DHFR遺伝子を欠損したCHO細胞であるdhfr-CHO (Urlaub, G. and Chasin, L. A. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 4216-4220) やCHO K-1 (Kao, F. T. and Puck, T. T. (1968) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 60, 1275-1281) を好適に使用することができる。動物細胞において、大量発現を目的とする場合には特にCHO細胞が好ましい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば、リン酸カルシウム法、DEAEデキストラン法、カチオニックリポソームDOTAP (ベーリンガーマンハイム社製) を用いた方法、エレクトロポレーション法、リポフェクションなどの方法で行うことが可能である。

植物細胞としては、例えば、ニコチアナ・タバカム (Nicotiana tabacum) 由来の細胞が蛋白質生産系として知られており、これをカルス培養すればよい。真菌細胞としては、酵母、例えば、サッカロミセス (Saccharomyces) 属、例えば、サッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae)、糸状菌、例えば、アスペルギルス (Aspergillus) 属、例えば、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus

niger) が知られている。

原核細胞を使用する場合、細菌細胞を用いる産生系がある。細菌細胞としては、大腸菌 (E. coli)、例えば、JM109、DH5  $\alpha$ 、HB101等が挙げられ、その他、枯草菌が知られている。

これらの細胞を、目的とするDNAにより形質転換し、形質転換された細胞をin vitroで培養することにより蛋白質が得られる。培養は、公知の方法に従い行うことができる。例えば、動物細胞の培養液として、例えば、DMEM、MEM、RPMI1640、IMDMを使用することができる。その際、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできるし、無血清培養してもよい。培養時のpHは、約6~8であるのが好ましい。培養は、通常、約30~40℃で約15~200時間行い、必要に応じて培地の交換、通気、攪拌を加える。

一方、in vivoで蛋白質を産生させる系としては、例えば、動物を使用する産生系や植物を使用する産生系が挙げられる。これらの動物または植物に目的とするDNAを導入し、動物または植物の体内で蛋白質を産生させ、回収する。本発明における「宿主」とは、これらの動物、植物を包含する。

動物を使用する場合、哺乳類動物、または昆虫を用いる産生系がある。哺乳類動物としては、ヤギ、ブタ、ヒツジ、マウス、ウシ等を用いることができる (Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications, 1993)。また、哺乳類動物を用いる場合、トランスジェニック動物を用いることができる。

例えば、目的とするDNAを、ヤギ $\beta$ カゼインのような乳汁中に固有に産生される蛋白質をコードする遺伝子との融合遺伝子として調製する。次いで、この融合遺伝子を含むDNA断片をヤギの胚へ注入し、この胚を雌のヤギへ移植する。胚を受容したヤギから生まれるトランスジェニックヤギまたはその子孫が産生する乳汁から、目的の蛋白質を得ることができる。トランスジェニックヤギから産生される蛋白質を含む乳汁量を増加させるために、適宜ホルモンをトランスジェニックヤギに使用してもよい (Ebert, K. M. et al. (1994) Bio/Technology 12,



699-702)。

また、昆虫としては、例えばカイコを用いることができる。カイコを用いる場合、目的の蛋白質をコードするDNAを挿入したバキュロウィルスのカイコに感染させることにより、このカイコの体液から目的の蛋白質を得ることができる (Susumu, M. et al. (1985) Nature 315, 592-594)。

さらに、植物を使用する場合、例えばタバコを用いることができる。タバコを用いる場合、目的とする蛋白質をコードするDNAを植物発現用ベクター、例えば pMON 530に挿入し、このベクターをアグロバクテリウム・ツメファシエンス (Agrobacterium tumefaciens) のようなバクテリアに導入する。このバクテリアをタバコ、例えば、ニコチアナ・タバカム (Nicotiana tabacum) に感染させ、本タバコの葉より所望のポリペプチドを得ることができる (Ma, J. K. et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24, 131-138)。

これにより得られた本発明の蛋白質は、宿主細胞内または細胞外 (培地など) から単離し、実質的に純粋で均一な蛋白質として精製することができる。蛋白質の分離、精製は、通常の蛋白質の精製で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。例えば、クロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動法、透析、再結晶等を適宜選択、組み合わせれば蛋白質を分離、精製することができる。

クロマトグラフィーとしては、例えばアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは、液相クロマトグラフィー、例えばHPLC、FPLC等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。本発明は、これらの精製方

法を用いて高度に精製された蛋白質も包含する。

なお、蛋白質の精製前または精製後に適当な蛋白質修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり部分的にペプチドを除去することもできる。蛋白質修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、リシルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グルコシダーゼなどが用いられる。

本発明は、また、本発明の蛋白質と結合する抗体を提供する。本発明の抗体の形態には、特に制限はなく、ポリクローナル抗体の他、モノクローナル抗体も含まれる。また、ウサギなどの免疫動物に本発明の蛋白質を免疫して得た抗血清、すべてのクラスのポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体、さらにヒト抗体や遺伝子組み換えによるヒト型化抗体も含まれる。

抗体取得の感作抗原として使用される本発明の蛋白質は、その由来となる動物種に制限されないが、哺乳動物、例えばヒト、マウスまたはラット由来の蛋白質が好ましく、特にヒト由来の蛋白質が好ましい。ヒト由来の蛋白質は、本明細書に開示される遺伝子配列またはアミノ酸配列を用いて得ることができる。

本発明において、感作抗原として使用される蛋白質は、全長蛋白質であってもよいし、また、蛋白質の部分ペプチドであってもよい。蛋白質の部分ペプチドとしては、例えば、蛋白質のアミノ基 (N) 末端断片やカルボキシ (C) 末端断片が挙げられる。本明細書で述べる「抗体」とは蛋白質の全長又は断片に反応する抗体を意味する。また、例えば、配列番号：21もしくは24のアミノ酸配列、またはその一部からなるペプチドに結合する抗体は、本発明の抗体として特に好ましい。

本発明の蛋白質またはその断片をコードする遺伝子を公知の発現ベクター系に挿入し、該ベクターにより本明細書で述べた宿主細胞を形質転換させ、該宿主細胞内外から目的の蛋白質またはその断片を公知の方法で得て、これら有感作抗原として用いればよい。また、蛋白質を発現する細胞またはその溶解物あるいは化学的に合成した本発明の蛋白質有感作抗原として使用してもよい。短いペプチ

ドは、キーホールリンペットヘモシアニン、ウシ血清アルブミン、卵白アルブミンなどのキャリア蛋白質と適宜結合させて抗原とすることが好ましい。

感作抗原で免疫される哺乳動物としては、特に限定されるものではないが、細胞融合に使用する親細胞との適合性を考慮して選択するのが好ましく、一般的には、げっ歯目、ウサギ目、霊長目の動物が使用される。

げっ歯目の動物としては、例えば、マウス、ラット、ハムスター等が使用される。ウサギ目の動物としては、例えば、ウサギが使用される。霊長目の動物としては、例えば、サルが使用される。サルとしては、狭鼻下目のサル（旧世界ザル）、例えば、カニクイザル、アカゲザル、マントヒヒ、チンパンジー等が使用される。

感作抗原を動物に免疫するには、公知の方法にしたがって行われる。一般的方法としては、感作抗原を哺乳動物の腹腔内または皮下に注射する。具体的には、感作抗原をPBS（Phosphate-Buffered Saline）や生理食塩水等で適当量に希釈、懸濁したものに対し、所望により通常のアジュバント、例えば、フロイント完全アジュバントを適量混合し、乳化後、哺乳動物に投与する。さらに、その後、フロイント不完全アジュバントに適量混合した感作抗原を、4～21日毎に数回投与することが好ましい。また、感作抗原免疫時に適当な担体を使用することができる。このように免疫し、血清中に所望の抗体レベルが上昇することを常法により確認する。

ここで、本発明の蛋白質に対するポリクローナル抗体を得るには、血清中の所望の抗体レベルが上昇したことを確認した後、抗原を感作した哺乳動物の血液を取り出す。この血液から公知の方法により血清を分離する。ポリクローナル抗体としては、ポリクローナル抗体を含む血清を使用してもよいし、必要に応じこの血清からポリクローナル抗体を含む画分をさらに単離して、これを使用してもよい。例えば、本発明の蛋白質をカップリングさせたアフィニティーカラムを用いて、本発明の蛋白質のみを認識する画分を得て、さらにこの画分をプロテインA

あるいはプロテインGカラムを利用して精製することにより、免疫グロブリンGあるいはMを調製することができる。

モノクローナル抗体を得るには、上記抗原を感作した哺乳動物の血清中に所望の抗体レベルが上昇することを確認した後に、哺乳動物から免疫細胞を取り出し、細胞融合に付せばよい。この際、細胞融合に使用される好ましい免疫細胞として、特に脾細胞が挙げられる。前記免疫細胞と融合される他方の親細胞としては、好ましくは哺乳動物のミエローマ細胞、より好ましくは、薬剤による融合細胞選別のための特性を獲得したミエローマ細胞が挙げられる。

前記免疫細胞とミエローマ細胞の細胞融合は基本的には公知の方法、例えば、ミルステインらの方法 (Galfre, G. and Milstein, C. (1981) *Methods Enzymol.* 73, 3-46) 等に準じて行うことができる。

細胞融合により得られたハイブリドーマは、通常の選択培養液、例えば、HAT培養液（ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養液）で培養することにより選択される。当該HAT培養液での培養は、目的とするハイブリドーマ以外の細胞（非融合細胞）が死滅するのに十分な時間、通常、数日～数週間継続して行う。次いで、通常の限界希釈法を実施し、目的とする抗体を産生するハイブリドーマのスクリーニングおよびクローニングを行う。

また、ヒト以外の動物に抗原を免疫して上記ハイブリドーマを得る他に、ヒトリンパ球、例えばEBウィルスに感染したヒトリンパ球をin vitroで蛋白質、蛋白質発現細胞またはその溶解物で感作し、感作リンパ球をヒト由来の永久分裂能を有するミエローマ細胞、例えばU266と融合させ、蛋白質への結合活性を有する所望のヒト抗体を産生するハイブリドーマを得ることもできる（特開昭63-17688号公報）。

次いで、得られたハイブリドーマをマウス腹腔内に移植し、同マウスより腹水を回収し、得られたモノクローナル抗体を、例えば、硫酸沈殿、プロテインA、プロテインGカラム、DEAEイオン交換クロマトグラフィー、本発明の蛋白質をカ

ップリングしたアフィニティーカラムなどにより精製することで調製することが可能である。本発明の抗体は、本発明の蛋白質の精製、検出に用いられる他、本発明の蛋白質のアゴニストやアンタゴニストの候補になる。また、この抗体を本発明の蛋白質が関与する疾患の抗体治療へ応用することも考えられる。得られた抗体を人体に投与する目的（抗体治療）で使用する場合には、免疫原性を低下させるため、ヒト抗体やヒト型抗体が好ましい。

例えば、ヒト抗体遺伝子のレパートリーを有するトランスジェニック動物に抗原となる蛋白質、蛋白質発現細胞またはその溶解物を免疫して抗体産生細胞を取得し、これをミエローマ細胞と融合させたハイブリドーマを用いて蛋白質に対するヒト抗体を取得することができる（国際公開番号W092-03918、W093-2227、W094-02602、W094-25585、W096-33735およびW096-34096参照）。

ハイブリドーマを用いて抗体を産生する以外に、抗体を産生する感作リンパ球等の免疫細胞を癌遺伝子（oncogene）により不死化させた細胞を用いてもよい。

このように得られたモノクローナル抗体はまた、遺伝子組み換え技術を用いて、産生させた組み換え型抗体として得ることができる（例えば、Borrebæck, C. A. K. and Larrick, J. W., THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990 参照）。組み換え型抗体は、それをコードするDNAをハイブリドーマまたは抗体を産生する感作リンパ球等の免疫細胞からクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し産生させる。本発明は、この組換え型抗体を包含する。

さらに、本発明の抗体は、本発明の蛋白質に結合する限り、その抗体断片や抗体修飾物であってよい。例えば、抗体断片としては、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、FvまたはH鎖とL鎖のFvを適当なリンカーで連結させたシングルチェーンFv(scFv) (Huston, J. S. et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85, 5879-5883) が挙げられる。具体的には、抗体を酵素、例えば、パパイン、ペプシンで処理し抗体断片を生成させるか、または、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これ

を発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させる（例えば、Co, M. S. et al. (1994) J. Immunol. 152, 2968-2976; Better, M. and Horwitz, A. H. (1989) Methods Enzymol. 178, 476-496; Pluckthun, A. and Skerra, A. (1989) Methods Enzymol. 178, 497-515; Lamoyi, E. (1986) Methods Enzymol. 121, 652-663; Rousseaux, J. et al. (1986) Methods Enzymol. 121, 663-669; Bird, R. E. and Walker, B. W. (1991) Trends Biotechnol. 9, 132-137参照）。

抗体修飾物として、ポリエチレングリコール（PEG）等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。本発明の「抗体」にはこれらの抗体修飾物も包含される。このような抗体修飾物を得るには、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。これらの方法はこの分野において既に確立されている。

また、本発明の抗体は、公知の技術を使用して非ヒト抗体由来の可変領域とヒト抗体由来の定常領域からなるキメラ抗体または非ヒト抗体由来のCDR（相補性決定領域）とヒト抗体由来のFR（フレームワーク領域）および定常領域からなるヒト型化抗体として得ることができる。

前記のように得られた抗体は、均一にまで精製することができる。本発明で使用する抗体の分離、精製は通常の蛋白質で使用されている分離、精製方法を使用すればよい。例えば、アフィニティークロマトグラフィー等のクロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、透析、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動等を適宜選択、組み合わせれば、抗体を分離、精製することができる（Antibodies : A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988）が、これらに限定されるものではない。上記で得られた抗体の濃度測定は吸光度の測定または酵素結合免疫吸着検定法（Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA）等により行うことができる。

アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、プロテインAカラム、プロテインGカラムが挙げられる。例えば、プロテインAカラムを用いた

カラムとして、Hyper D, POROS, Sepharose F. F. (Pharmacia) 等が挙げられる。

アフィニティークロマトグラフィー以外のクロマトグラフィーとしては、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる (Strategies for Protein Purification and Characterization : A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーはHPLC、FPLC等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。

また、本発明の抗体の抗原結合活性を測定する方法として、例えば、吸光度の測定、酵素結合免疫吸着検定法 (Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)、EIA (酵素免疫測定法)、RIA (放射免疫測定法) あるいは蛍光抗体法を用いることができる。ELISAを用いる場合、本発明の抗体を固相化したプレートに本発明の蛋白質を添加し、次いで目的の抗体を含む試料、例えば、抗体産生細胞の培養上清や精製抗体を加える。酵素、例えば、アルカリフォスファターゼ等で標識した抗体を認識する二次抗体を添加し、プレートをインキュベーションし、次いで洗浄した後、p-ニトロフェニル燐酸などの酵素基質を加えて吸光度を測定することで抗原結合活性を評価することができる。蛋白質として、蛋白質の断片、例えばそのC末端からなる断片あるいはN末端からなる断片を使用してもよい。本発明の抗体の活性評価には、BIAcore (Pharmacia製) を使用することができる。

これらの手法を用いることにより、本発明の抗体と、本発明の蛋白質が含まれると予想される試料とを接触せしめ、該抗体と該蛋白質との免疫複合体を検出または測定することからなる、本発明の蛋白質の検出または測定方法を実施することができる。

本発明の蛋白質の検出または測定方法は、蛋白質を特異的に検出または測定することができるため、蛋白質を用いた種々の実験等に有用である。また、本発明

の蛋白質は免疫担当組織、造血組織、および生殖組織等において強く発現し、ヘモポエチン受容体として免疫系および/または造血系のシグナル伝達に関与していると考えられることから、本発明の蛋白質の検出または測定を通して、本発明の蛋白質の構造異常または発現異常を検査および診断することも可能である。

本発明はまた、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNA（配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）またはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを提供する。ポリヌクレオチドは、例えばDNAであってもRNAであってもよい。本発明のポリヌクレオチドは、例えば本発明の蛋白質をコードするDNAの検出、増幅、該DNAの発現の検出、または該発現の制御に有用である。DNAの検出には、DNAの変異の検出も含まれる。

ここで「相補鎖」とは、A:T（ただしRNAの場合はA:U）、G:Cの塩基対からなる2本鎖ポリヌクレオチドの一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも15個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは90%、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。相同性を決定するためのアルゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。

このようなポリヌクレオチドとしては、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番号：4、6、8、10、12、または14）、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNA（配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）またはその相補鎖にハイブリダイズする少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドが含まれる。好ましくは、該ポリヌクレオチドは、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8蛋白質（それぞれ配列番



号：4、6、8、10、12、または14)、あるいはマウスNR10蛋白質（NR10CまたはNR10B）（それぞれ配列番号：16または18）をコードするDNA（配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17）またはその相補鎖に特異的にハイブリダイズする。特異的にハイブリダイズするとは、通常のハイブリダイゼーションの条件下、好ましくは上記ストリンジェントなハイブリダイゼーションの条件で他の蛋白質をコードするDNAと有意にハイブリダイズしないことを言う。

特に配列番号：19の塩基配列またはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドは、ヒトNR10.4、NR10.5、NR10.6、NR10.7、またはNR10.8に特異的なエクソンを含む遺伝子を検出または単離するために有用である。また、配列番号：22の塩基配列またはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドは、ヒトNR10.5に特異的なエクソンを含む遺伝子を検出または単離するために有用である。

このようなポリヌクレオチドには、本発明の蛋白質をコードするDNAの検出や増幅に用いるプローブやプライマー、該DNAの発現を検出するためのプローブやプライマー、本発明の蛋白質の発現を制御するためのヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドやリボザイム、またはこれらをコードするDNA等）が含まれる。また、このようなポリヌクレオチドは、DNAチップやマイクロアレイの作製に利用することもできる。本発明のポリヌクレオチドには、DNAおよびRNAが含まれる。また、センスヌクレオチドおよびアンチセンスヌクレオチドが含まれる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、例えば、配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17の塩基配列中のいずれかの箇所にハイブリダイズするアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。このアンチセンスオリゴヌクレオチドは、好ましくは配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17の塩基配列中の連続する少なくとも15個以上のヌクレオチドに対する

アンチセンスオリゴヌクレオチドである。さらに好ましくは、連続する少なくとも15個以上のヌクレオチドが翻訳開始コドンを含むアンチセンスオリゴヌクレオチドである。

プライマーとして用いる場合、3'側の領域は相補的とし、5'側には制限酵素認識配列やタグなどを付加することができる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、それらの誘導体や修飾体を使用することができる。修飾体として、例えばメチルホスホネート型又はエチルホスホネート型のような低級アルキルホスホネート修飾体、ホスホロチオエート修飾体又はホスホロアミデート修飾体等が挙げられる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNA又はmRNAの所定の領域を構成するヌクレオチドに対応するヌクレオチドが全て相補配列であるもののみならず、DNAまたはmRNAとオリゴヌクレオチドとが配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17に示される塩基配列に特異的にハイブリダイズできる限り、1又は複数個のヌクレオチドのミスマッチが存在していてもよい。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、本発明の蛋白質の産生細胞に作用して、該蛋白質をコードするDNAまたはmRNAに結合することにより、その転写または翻訳を阻害したり、mRNAの分解を促進したりして、本発明の蛋白質の発現を抑制することにより、結果的に本発明の蛋白質の作用を抑制する効果を有する。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、それらに対して不活性な適当な基剤と混和して塗布剤、パップ剤等の外用剤とすることができる。

また、必要に応じて、賦形剤、等張化剤、溶解補助剤、安定化剤、防腐剤、無痛化剤等を加えて錠剤、散財、顆粒剤、カプセル剤、リポソームカプセル剤、注射剤、液剤、点鼻剤など、さらに凍結乾燥剤とすることができる。これらは常法にしたがって調製することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は患者の患部に直接適用す

るか、または血管内に投与するなどして結果的に患部に到達し得るように患者に適用する。さらには、持続性、膜透過性を高めるアンチセンス封入素材を用いることもできる。例えば、リポソーム、ポリ-L-リジン、リピッド、コレステロール、リポフェクチンまたはこれらの誘導体が挙げられる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体の投与量は、患者の状態に応じて適宜調整し、好ましい量を用いることができる。例えば、0.1~100mg/kg、好ましくは0.1~50mg/kg の範囲で投与することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは本発明の蛋白質の発現を阻害し、従って本発明の蛋白質の生物学的活性を抑制することにおいて有用である。また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含有する発現阻害剤は、本発明の蛋白質の生物学的活性を抑制することが可能である点で有用である。

本発明の蛋白質は、これに結合する化合物のスクリーニングに有用である。すなわち、本発明の蛋白質と、該蛋白質に結合する化合物を含むと予想される被検試料とを接触せしめ、本発明の蛋白質と被検試料に含まれる化合物との結合活性を検出し、そして本発明の蛋白質に結合する活性を有する化合物を選択する、ことからなる本発明の蛋白質に結合する化合物をスクリーニングする方法において使用される。

スクリーニングに用いられる本発明の蛋白質は組換え蛋白質であっても、天然由来の蛋白質であってもよい。また上記本発明の蛋白質の部分ペプチドであってもよい。また細胞表面に発現させた形態、または膜画分としての形態であってもよい。被検試料としては特に制限はなく、例えば被検化合物を含む任意の試料を用いることができる。具体的には、例えば、細胞抽出物、細胞培養上清、発酵微生物産生物、海洋生物抽出物、植物抽出物、精製若しくは粗精製蛋白質、ペプチド、非ペプチド性化合物、合成低分子化合物、天然化合物が挙げられる。被検試料を接触させる本発明の蛋白質は、例えば、精製した蛋白質として、可溶型蛋白質として、担体に結合させた形態として、他の蛋白質との融合蛋白質として、細

胞膜上に発現させた形態として、また、膜画分として被検試料に接触させることができる。

本発明の蛋白質を用いて、例えば該蛋白質に結合する蛋白質（リガンド等）をスクリーニングする方法としては、当業者に公知の多くの方法を用いることが可能である。このようなスクリーニングは、例えば、免疫沈降法により行うことができる。具体的には、以下のように行うことができる。本発明の蛋白質をコードする遺伝子を、pSV2neo、pcDNA I、pCD8 などの外来遺伝子発現用のベクターに挿入することで動物細胞などで当該遺伝子を発現させる。発現に用いるプロモーターとしては SV40 early promoter (Rigby In Williamson (ed.), Genetic Engineering, Vol.3. Academic Press, London, p.83-141 (1982))、EF-1  $\alpha$  promoter (Kim, D. M. et al. (1990) Gene 91, 217-223)、CAG promoter (Niwa, H. et al. (1991) Gene 108, 193-200)、RSV LTR promoter (Cullen, B. R. (1987) Methods in Enzymology 152, 684-704)、SR $\alpha$  promoter (Takebe, Y. et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8, 466-472)、CMV immediate early promoter (Seed, B. and Aruffo, A. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3365-3369)、SV40 late promoter (Gheysen, D. and Fiers, W. (1982) J. Mol. Appl. Genet. 1, 385-394)、Adenovirus late promoter (Kaufman, R. J. et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9, 946-958)、HSV TK promoter 等の一般的に使用できるプロモーターであれば何を用いてもよい。

動物細胞に遺伝子を導入することで外来遺伝子を発現させるためには、エレクトロポレーション法 (Chu, G. et al. (1987) Nucleic Acid Res. 15, 1311-1326)、リン酸カルシウム法 (Chen, C and Okayama, H. (1987) Mol. Cell. Biol. 7, 2745-2752)、DEAEデキストラン法 (Lopata, M. A. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 5707-5717; Sussman, D. J. and Milman, G. (1985) Mol. Cell. Biol. 4, 1642-1643)、リボフェクチン法 (Derijard, B. (1994) Cell 7, 1025-1037; Lamb, B. T. et al. (1993) Nature Genetics 5, 22-30; Rabindran, S. K. et al. (1993)

Science 259, 230-234) 等の方法があるが、いずれの方法によってもよい。特異性の明らかとなっているモノクローナル抗体の認識部位（エピトープ）を本発明の蛋白質のN末またはC末に導入することにより、モノクローナル抗体の認識部位を有する融合蛋白質として本発明の蛋白質を発現させることができる。用いるエピトープ-抗体系としては市販されているものを利用することができる（実験医学 13, 85-90 (1995)）。マルチクローニングサイトを介して、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、マルトース結合蛋白質、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、緑色蛍光蛋白質（GFP）などとの融合蛋白質を発現することができるベクターが市販されている。

融合蛋白質にすることにより本発明の蛋白質の性質をできるだけ変化させないようにするために、数個から十数個のアミノ酸からなる小さなエピトープ部分のみを導入して、融合蛋白質を調製する方法も報告されている。例えば、ポリヒスチジン（His-tag）、インフルエンザ凝集素 HA、ヒトc-myc、FLAG、Vesicular stomatitis ウイルス糖蛋白質（VSV-GP）、T7 gene10 蛋白質（T7-tag）、ヒト単純ヘルペスウイルス糖蛋白質（HSV-tag）、E-tag（モノクローナルファージ上のエピトープ）などのエピトープとそれを認識するモノクローナル抗体を、本発明の蛋白質に結合する蛋白質のスクリーニングのためのエピトープ-抗体系として利用できる（実験医学 13, 85-90 (1995)）。

免疫沈降においては、これらの抗体を、適当な界面活性剤を利用して調製した細胞溶解液に添加することにより免疫複合体を形成させる。この免疫複合体は本発明の蛋白質、それと結合能を有する蛋白質、および抗体からなる。上記エピトープに対する抗体を用いる以外に、本発明の蛋白質に対する抗体を利用して免疫沈降を行うことも可能である。本発明の蛋白質に対する抗体は、例えば、本発明の蛋白質をコードする遺伝子を適当な大腸菌発現ベクターに導入して大腸菌内で発現させ、発現させた蛋白質を精製し、これをウサギやマウス、ラット、ヤギ、ニワトリなどに免疫することで調製することができる。また、合成した本発明

の蛋白質の部分ペプチドを上記の動物に免疫することによって調製することもできる。

免疫複合体は、例えば、抗体がマウス IgG 抗体であれば、Protein A Sepharose や Protein G Sepharose を用いて沈降させることができる。また、本発明の蛋白質を、例えば、GST などのエピトープとの融合蛋白質として調製した場合には、グルタチオン-Sepharose 4B などのこれらエピトープに特異的に結合する物質を利用して、本発明の蛋白質の抗体を利用した場合と同様に、免疫複合体を形成させることができる。

免疫沈降の一般的な方法については、例えば、文献 (Harlow, E. and Lane, D. : Antibodies, pp.511-552, Cold Spring Harbor Laboratory publications, New York (1988)) 記載の方法に従って、または準じて行えばよい。

免疫沈降された蛋白質の解析には SDS-PAGE が一般的であり、適当な濃度のゲルを用いることで結合していた蛋白質を蛋白質の分子量により解析することができる。また、この際、一般的には本発明の蛋白質に結合した蛋白質は、クマシー染色や銀染色といった蛋白質の通常の染色法では検出することは困難であるので、放射性同位元素である  $^{35}\text{S}$ -メチオニンや  $^{35}\text{S}$ -システインを含んだ培養液で細胞を培養し、該細胞内の蛋白質を標識して、これを検出することで検出感度を向上させることができる。蛋白質の分子量が判明すれば直接 SDS-ポリアクリルアミドゲルから目的の蛋白質を精製し、その配列を決定することもできる。

また、本発明の蛋白質を用いた、これに結合する蛋白質の単離は、例えば、ウエストウエスタンブロッティング法 (Skolnik, E. Y. et al. (1991) Cell 65, 83-90) を用いて行うことができる。すなわち、本発明の蛋白質と結合する結合蛋白質を発現していることが予想される細胞、組織、臓器よりファージベクター ( $\lambda$ gt11, ZAP など) を用いた cDNA ライブラリーを作製し、これを LB-アガロース上で発現させ、フィルターに発現させた蛋白質を固定し、精製して標識した本発明の蛋白質と上記フィルターとを反応させ、本発明の蛋白質と結合した蛋白質を

発現するブランクを標識により検出すればよい。本発明の蛋白質を標識する方法としては、ビオチンとアビジンの結合性を利用する方法、本発明の蛋白質または本発明の蛋白質に融合したペプチドまたはポリペプチド（例えばGSTなど）に特異的に結合する抗体を利用する方法、ラジオアイソトープを利用する方法または蛍光を利用する方法等が挙げられる。

また、本発明のスクリーニング方法の他の態様としては、細胞を用いた 2-ハイブリッドシステム (Fields, S., and Sternglanz, R. (1994) Trends Genet. 10, 286-292; Dalton S, and Treisman R (1992) Characterization of SAP-1, a protein recruited by serum response factor to the c-fos serum response element, Cell 68, 597-612、「MATCHMAKER Two-Hybrid System」、「Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit」、「MATCHMAKER One-Hybrid System」(いずれもClontech社製);「HybriZAP Two-Hybrid Vector System」(Stratagene社製))を用いて行う方法が挙げられる。2-ハイブリッドシステムにおいては、本発明の蛋白質またはその部分ペプチドをSRF DNA結合領域またはGAL4 DNA結合領域等と融合させて酵母細胞の中で発現させ、本発明の蛋白質と結合する蛋白質を発現していることが予想される細胞より、VP16またはGAL4転写活性化領域等と融合する形で発現するようなcDNAライブラリーを作製し、これを上記酵母細胞に導入し、検出された陽性クローンからライブラリー由来cDNAを単離する(酵母細胞内で本発明の蛋白質と結合する蛋白質が発現すると、両者の結合によりレポーター遺伝子が活性化され、陽性のクローンが確認できる)。単離したcDNAを大腸菌に導入して発現させることにより、該cDNAがコードする蛋白質を得ることができる。これにより本発明の蛋白質に結合する蛋白質またはその遺伝子を調製することが可能である。2-ハイブリッドシステムにおいて用いられるレポーター遺伝子としては、例えば、HIS3遺伝子の他、Ade2遺伝子、LacZ遺伝子、CAT遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor type1) 遺伝子等が挙げられるが、これらに制限されない。2ハイブリッド法によるスクリーニングは、酵母の他

、哺乳動物細胞などを使って行うこともできる。

本発明の蛋白質と結合する蛋白質のスクリーニングは、アフィニティークロマトグラフィーを用いて行うこともできる。例えば、本発明の蛋白質をアフィニティークラムの担体に固定し、ここに本発明の蛋白質と結合する蛋白質を発現していることが予想される被検試料を適用する。この場合の被検試料としては、例えば細胞抽出物、細胞溶解物等が挙げられる。被検試料を適用した後、カラムを洗浄し、本発明の蛋白質に結合した蛋白質を調製することができる。

得られた蛋白質は、そのアミノ酸配列を分析し、それを基にオリゴDNAを合成し、該DNAをプローブとしてcDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、該蛋白質をコードするDNAを得ることができる。

本発明において、結合した蛋白質を検出または測定する手段として表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーを使用することもできる。表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーは、本発明の蛋白質と被検蛋白質との間の相互作用を微量の蛋白質を用いてかつ標識することなく、表面プラズモン共鳴シグナルとしてリアルタイムに観察することが可能である（例えばBIAcore、Pharmacia製）。従って、BIAcore等のバイオセンサーを用いることにより本発明の蛋白質と被検化合物との結合を評価することが可能である。

また、蛋白質に限らず、本発明の蛋白質に結合する化合物（アゴニスト、およびアンタゴニストを含む）を単離する方法としては、例えば、固定した本発明の蛋白質に、合成化合物、天然物バンク、もしくはランダムファージペプチドディスプレイライブラリーを作用させ、本発明の蛋白質に結合する分子をスクリーニングする方法や、コンビナトリアルケミストリー技術によるハイスループットを用いたスクリーニング方法 (Wrighton, N. C. et al. (1996) Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin, Science 273, 458-64; Verdine, G. L. (1996) The combinatorial chemistry of nature, Nature 384, 11-13; Hogan, J. C. Jr. (1996) Directed combinatorial chemistry, Nature 384,



17-19) が当業者に公知である。

また、本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングは、本発明の蛋白質の細胞外ドメインと既知のシグナル伝達能を有するヘモポエチン受容体蛋白質の細胞膜貫通ドメインを含む細胞内ドメインとを連結せしめて作製したキメラ受容体を、適当な細胞株、好ましくは適当な増殖因子の存在下でのみ生存および増殖可能な細胞株（増殖因子依存性細胞株）の細胞表面に発現せしめた後、該細胞株を種々の増殖因子、サイトカイン、または造血因子等を含むことが期待される材料を添加して培養することにより実施可能である。この方法は、被検材料中に本発明の蛋白質の細胞外ドメインと特異的に結合するリガンドが存在する場合にのみ、上記増殖因子依存性細胞株が生存および増殖が可能であることを利用している。既知のヘモポエチン受容体としては、例えば、トロンボポエチン受容体、エリスロポエチン受容体、G-CSF受容体、gp130等が挙げられるが、本発明のスクリーニング系に用いるキメラ受容体のパートナーは、これら既知のヘモポエチン受容体に限定されるものではなく、細胞質ドメインにシグナル伝達活性に必要な構造を備えているものであれば何を用いても構わない。増殖因子依存性細胞株としては、例えば、BaF3やFDC-P1を初めとしたIL3依存性細胞株を利用することが可能である。

本発明の蛋白質と特異的に結合するリガンドとしては、希ではあるが可溶性蛋白質ではなく細胞膜結合型蛋白質である可能性も想定される。この様な場合にはむしろ本発明の蛋白質の細胞外ドメインのみを含む蛋白質あるいは当該細胞外ドメインに他の可溶性蛋白質の部分配列を付加した融合蛋白質を標識後、リガンドを発現していることが期待される細胞との結合を測定することによりスクリーニングすることが可能である。本発明の蛋白質の細胞外ドメインのみを含む蛋白質としては、例えば、細胞膜貫通ドメインのN端側に終止コドンを挿入することにより人為的に作成した可溶性受容体蛋白質、あるいはNR10.7またはNR10.8等の可溶型蛋白質が利用可能である。一方、本発明の蛋白質の細胞外ドメインに他

の可溶性蛋白質の部分配列を付加した融合蛋白質としては、例えば、免疫グロブリンのFc部位やFLAGペプチド等を細胞外ドメインのC端に付加して調製した蛋白質が利用可能である。これらの可溶性標識蛋白質は上述したウエストウエスタン法における検出にも利用可能である。

例えば、本発明の蛋白質の細胞外領域と抗体（例えばヒトIgG抗体）のFc領域とのキメラ蛋白質は、プロテインAカラム等を用いて精製することができる。このような抗体様キメラ蛋白質は、リガンドの結合活性を有することから、適宜、放射性同位元素等で標識した後、リガンドのスクリーニングに用いることができる（Suda, T. et al., Cell, 175, 1169-1178 (1993)）。また、TNFファミリー分子などのある種のサイトカインでは、その多くが膜結合型でも存在することから、各種の細胞と抗体様キメラ蛋白質を反応させて、結合活性を示した細胞から、リガンドを単離する事ができる可能性もある。また、cDNAライブラリーを導入した細胞を用いて同様にリガンドを単離することができる。さらに、抗体様キメラ蛋白質をアンタゴニストとして用いることも可能である。

スクリーニングにより単離され得る化合物は、本発明の蛋白質の活性を促進または阻害するための薬剤の候補となり、本発明の蛋白質の発現異常や機能異常などに起因する疾患の治療への応用が考えられる。本発明のスクリーニング方法を用いて得られる、本発明の蛋白質に結合する活性を有する化合物の構造の一部を、付加、欠失及び／又は置換により変換される物質も、本発明のスクリーニング方法を用いて得られる化合物に含まれる。

本発明のスクリーニング方法を用いて得られる化合物や本発明の蛋白質（デコイ型（可溶性型））をヒトや動物、例えばマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ブタ、ウシ、サル、マントヒヒ、チンパンジーの医薬として使用する場合には、単離された化合物自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化して投与を行うことも可能である。例えば、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカ

プセル剤として経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などと適宜組み合わせ、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することが考えられる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

錠剤、カプセル剤に混和することができる添加剤としては、例えばゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤が用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記の材料にさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80 (TM)、HCO-50と併用してもよい。

油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された

注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

患者への投与は、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射などのほか、鼻腔内的、経気管支的、筋内的、経皮的、または経口的に当業者に公知の方法により行いうる。投与量は、患者の体重や年齢、投与方法などにより変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。また、該化合物がDNAによりコードされうるものであれば、該DNAを遺伝子治療用ベクターに組み込み、遺伝子治療を行うことも考えられる。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

例えば、本発明の蛋白質（デコイ型（可溶性型））の投与量は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人（体重60kgとして）においては、1日あたり約100 $\mu$ gから20 mg、好ましくは約100 $\mu$ gから10 mgであると考えられる。

例えば、本発明の蛋白質と結合する化合物や本発明の蛋白質の活性を阻害する化合物の投与量は、症状により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人（体重60kgとして）においては、1日あたり約0.1から100mg、好ましくは約1.0から50mg、より好ましくは約1.0から20mgである。

非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人（体重60kgとして）においては、1日あたり約0.01から30mg、好ましくは約0.1から20mg、より好ましくは約0.1から10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量、あるいは体表面積あたりに換算した量を投与することができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、ヒトゲノム解析より検出したNR10.3の塩基配列を示す図である。アミノ酸コーディング配列を大文字で示し、予測した非翻訳領域の塩基配列を小文字

で示した。

図2は、図1の続きである。

図3は、ヒトゲノム解析より検出したNR10.3 がコード可能なアミノ酸配列を示す図である。

図4は、ヒトゲノム解析より検出したNR10.4 の塩基配列を示す図である。予測したアミノ酸コーディング領域の塩基配列を大文字で示した。また、予測した非翻訳領域の塩基配列を小文字で示した。

図5は、図4の続きである。

図6は、ヒトゲノム解析より検出したNR10.4 がコード可能なアミノ酸配列を示す図である。

図7は、ヒト末梢白血球cDNAライブラリーより単離したNR10.4 の塩基配列、及びそれがコードするアミノ酸配列を示した図である。また、細胞膜貫通領域と予測されたアミノ酸配列に下線を施した。

図8は、図7の続きである。

図9は、図8の続きである。

図10は、ヒト胸腺cDNAライブラリーより単離したNR10.5 の塩基配列、及びそれがコードするアミノ酸配列を示した図である。また、細胞膜貫通領域と予測されたアミノ酸配列に下線を施した。

図11は、図10の続きである。

図12は、図11の続きである。

図13は、ヒト胸腺cDNAライブラリーより単離したNR10.6 の塩基配列、及びそれがコードするアミノ酸配列を示した図である。また、細胞膜貫通領域と予測されたアミノ酸配列に下線を施した。

図14は、図13の続きである。

図15は、図14の続きである。

図16は、ヒト胸腺cDNAライブラリーより単離したNR10.7 の塩基配列、及び

それがコードするアミノ酸配列を示した図である。

図17は、図16の続きである。

図18は、図17の続きである。

図19は、ヒト胸腺cDNAライブラリーより単離したNR10.8の塩基配列、及びそれがコードするアミノ酸配列を示した図である。

図20は、図19の続きである。

図21は、図20の続きである。

図22は、ヒト各種臓器におけるNR10遺伝子発現様態をRT-PCR法によって解析した結果を示す写真である。NR10の特異的なPCR増幅産物のサイズを矢印で示した。

図23は、ヒト各種臓器及びヒト末梢血の各種血球におけるNR10遺伝子発現様態をRT-PCR法によって解析した結果を示す写真である。

図24は、Southern Blottingにより各種ヒト臓器におけるNR10の遺伝子発現様態を定量解析した結果を示す写真である。検出したNR10の特異的なシグナルを矢印で示した。

図25は、Southern Blottingにより各種ヒト臓器、及びヒト末梢血の各種血球におけるNR10の遺伝子発現様態を定量解析した結果を示す写真である。検出したNR10の特異的なシグナルを矢印で示した。

図26は、ヒト各種細胞株におけるNR10遺伝子発現様態を解析した結果を示す写真である。RT-PCR法によってヒト各種細胞株におけるNR10遺伝子発現様態を解析した結果を示した（上パネル）。さらに、Southern Blottingによって定量解析した結果を示した（中パネル）。また、上記RT-PCR解析に鋳型として用いたmRNAが、各サンプル間で標準化されていることをG3PDHプライマーセットを用いて確認した（下パネル）。

図27は、哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターに構築したNR10がコードする、発現可能な蛋白質の構造模式図を示す図である。

図28は、マウスゲノムデータベース検索より検出したmNR10の塩基配列を示す図である。予測したエキソン領域の塩基配列を太字で示した。また、それがコード可能なアミノ酸配列を併記した。

図29は、マウスゲノムデータベース検索において、質問式に用いたヒトNR10.4アミノ酸配列に対し、陽性を示したmNR10の塩基配列中、予測したエキソンがコード可能であったアミノ酸配列を比較した図である。

図30は、Balb/c 精巣cDNAライブラリーより単離したマウスNR10Bの塩基配列、及びそれがコードするアミノ酸配列を示した図である。また、細胞膜貫通領域と予測されたアミノ酸配列に下線を施した。

図31は、図30の続きである。

図32は、図31の続きである。

図33は、C57BL/6 day8.5 embryo cDNAライブラリーより単離したマウスNR10Cの塩基配列、及びそれがコードするアミノ酸配列を示した図である。また、細胞膜貫通領域と予測されたアミノ酸配列に下線を施した。

図34は、図33の続きである。

図35は、図34の続きである。

図36は、ヒトNR10.4の全長アミノ酸配列(HNR10)と、Balb/c精巣由来であるマウスNR10Bの全長アミノ酸配列(MNR10)を比較した図である。共通するアミノ酸はアスタリスクで示した。細胞膜貫通領域と予測された配列に下線を施した。

図37は、ヒトNR10における各種スプライシング変異体において多様性を示す、FN-IIIよりC末端部位のゲノム構造を模式的に記した図である。ゲノム構造においてエキソン部位を四角で示した。また、エキソン部位の中でも、スプライシングによって連続するアミノ酸翻訳枠をコード可能な配列部位に色塗りを施した。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。なお、本明細書において引用された文献はすべて、本明細書の一部として組み込まれる。

#### [実施例1] TblastN検索によるヒトNR10ゲノム配列の同定

各種ヒトゲノム解析機関によって、精力的にヒトゲノム遺伝子配列の解読が推進された結果、ドラフト配列、及び物理地図も殆ど編集完成に至っている。実際にGenBankデータベース内においても、全ヒトゲノム配列の約90%以上がドラフト配列として既に登録されている。しかしながら、それら配列の羅列に規則性は認められず、今後の転写産物（トランスクリプトーム）解析や機能蛋白質（プロテオーム）解析、さらにSNP（一塩基変異多型）解析が重要な課題であるとされる（Nature, 1999, 402, p489-495; Nature, 2000, 405, p311-319）。本発明者らはヒトNR10遺伝子をコード可能な完全長ゲノム遺伝子を検出するBlast検索を実施した。NR10.3（国際公開番号 W000/75314）の全長アミノ酸配列を質問式として用い、検索対象として、公的データベースの一つであるGenBankデータベース内に整列化された、htgs（High Throughput Genome Sequence; ヒトゲノムドラフトデータベース）を選択した。検索条件となるパラメータはExpect値=50、Descriptions値=100、Alignments値=100を用いた。また、フィルターの設定はDefault値とした。以上による TblastN（Advanced TblastN 2.0.13）プログラムを用いた検索の結果、ヒトNR10.3配列をコードし得る複数のヒトBACクローンが検出された。それら陽性クローンの中で、最も未決定の塩基配列が少ないクローンを選定した。その結果、GenBank登録番号：AC022265（アクセッション番号：AC022265）及び登録番号：AC008857（アクセッション番号：AC008857）の二つのヒトBACクローンが選別可能であった。ここで選別したヒトBACクローン配列を、NR10ヒトゲノム陽性クローンとして、下記に記すNR10ヒトゲノム構造解析に提供した。

#### [実施例2] NR10ヒトゲノム遺伝子の構造解析



ヒトNR10遺伝子をコードし得る完全長ゲノム配列の構造解析を目的として、上記によって見出したBACクローンがコードするヒトNR10遺伝子のエキソン配列部位の同定を試みた。エキソン部位の同定は、前述のBACクローン AC022265 に対しヒトNR10.3の塩基配列を質問式としたBlastN (Advanced BlastN 2.0.13) 検索を実施することで解決した。同検索はNCBIサーバ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 内のプログラムを利用し、検索条件は全てDefault値とした。その結果、ヒトNR10.3遺伝子の5' 非翻訳領域、及びpolyA付加シグナルを含む3' 非翻訳領域の全塩基配列を、正方向にコード可能であることが検出された。同様にBACクローン AC008857 に対する BlastN 検索を実施することで上記検索結果の再検証を試みた。その結果、逆方向ではあるが、AC022265 同様にヒトNR10.3配列をコード可能であることが検出された。ところが、このBACクローンAC008857においては、NR10のC末端近傍における配列の相違によって、ヒトNR10.3配列のみならず、新たなヒトNR10mRNA配列をコード可能であることが予測された。ここで検出し予測した新規配列をNR10.4と命名した。ゲノム構造解析の結果NR10.4は、NR10.3の最終エキソンにスプライシングされる際のイントロンがスキップされず、そのままアミノ酸翻訳枠が連続する。そのため、細胞内領域が短くシグナル伝達機能を完全に保有しないと予測されたNR10.3と比較すると、C末端に長いアミノ酸翻訳枠をコード可能である。さらに、そのNR10.4の細胞内領域には三箇所のチロシン残基が存在するため、細胞内シグナル伝達機能を保有するものと予測可能であった。因みにBACクローン AC008857 がコード可能であったNR10.4の塩基配列を、BACクローン AC022265 はコードすることができない。これは登録者の配列誤認であるものと考えられる。ヒトゲノム配列の構造解析より検出したNR10.3の塩基配列（配列番号：1）を図1～2に示し、それがコードするNR10.3のアミノ酸配列（配列番号：2）を図3に示す。一方、ヒトゲノム構造解析より検出し予測したNR10.4の塩基配列（配列番号：3）を図4～5に示し、それがコードするNR10.4のアミノ酸配列（配列番号：4）を図6に記し

た。NR10.4はNR10遺伝子の選択的スプライシングに起因する転写産物として存在するものと予測可能であった。そこで、予測したNR10.4のアミノ酸翻訳開始コードンの近傍に下流方向のオリゴDNAプライマーを設計し、他方NR10.4の3' 非翻訳領域に上流方向のオリゴDNAプライマーを設計した。これらプライマーセットを用いたRT-PCRを実施することで、NR10.4をコードするmRNAが正しく存在をすることを証明可能であると考えた。以上によって設計したオリゴヌクレオチドプライマーは、次項の条件によって合成、及び精製を実施した。

#### [実施例3] オリゴヌクレオチドプライマーの合成と精製

前述の通り、BACクローン配列内にエキソン部位を予測し、その予測した配列をもとに、下記に示すヒトNR10.4遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを設計した。プライマーは、センス側（下流方向）にNR10.4-METを、またアンチセンス側（上流方向）にNR10.4-UTRをそれぞれ合成した。プライマーの合成には、ABI社の394 DNA/RNA Synthesizer を使用し、5'-末端トリチル基付加条件にて実施した。その後、OPC column (ABI#400771) にて、完全長の合成産物を精製し後述のRT-PCR法に提供した。

NR10.4-MET(SN) (配列番号：25)

5'- CTG GGA ATG TGC ATC AGG CAA CTC AAG -3'

NR10.4-UTR(AS) (配列番号：26)

5'- TTT TTT AGT AGT CAA TGC AGT CTA AAT TGG GG -3'

#### [実施例4] RT-PCRクローニング法によるヒトNR10.4遺伝子の同定

ヒトNR10.4の完全長コーディング配列 (CDS) を単離するために、前記実施例3のNR10.4-METプライマーをセンスプライマーに用い、また、NR10.4-UTRプライマーをアンチセンスプライマーとして用いたRT-PCRクローニング法を試みた。鋳型としてHuman PBL (ヒト末梢白血球) 1st strand cDNA (Clontech#K1421-1) を使用し、PCR 実験にはAdvantage cDNA Polymerase Mix (Clontech#8417-1) を用いた。Perkin Elmer Gene Amp PCR System 2400サーマルサイクラーを使用し

、下記のPCR 条件で実施した結果、予測されたサイズを示す増幅産物が得られた。

94℃で4分

[94℃で20秒、62℃で10秒、70℃で90秒] を10サイクル

[94℃で20秒、60℃で10秒、68℃で90秒] を30サイクル

72℃で3分

4℃にて終結

得られたPCR産物は、pGEM-T Easy vector (Promega #A1360) にサブクローニングし、塩基配列を決定した。PCR 産物のpGEM-T Easy vectorへの組換えは、T4 DNA Ligase (Promega#A1360) によって、16℃/2 hours の反応をおこなった。PCR 産物とpGEM-T Easy vector の遺伝子組換え体は、大腸菌株 DH5  $\alpha$  (Toyobo#DNA-903)を形質転換することによって得られた。また、遺伝子組換え体の選別には、Insert Check Ready Blue (Toyobo#PIK-201)を用いた。さらに、塩基配列の決定には、BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (ABI/Perkin Elmer #4303154)を使用し、ABI PRISM 377 DNA Sequencer によって解析をおこなった。独立する12クローンの遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列を決定した結果、特異的PCR増幅反応に由来するNR10.4遺伝子配列が存在することを認めた。さらに、膜貫通領域を含むNR10.4の完全長 CDSをコードし得るcDNAクローンの塩基配列を決定した。決定したNR10.4の塩基配列（配列番号：5）、及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：6）を図7～9に示した。

#### [実施例5] RT-PCR法によるヒトNR10遺伝子スプライシング変異体の検索

ヒトNR10遺伝子をコードし得る、さらなるスプライシング変異体の同定を目的とした、RT-PCRクローニングを試みた。鋳型としてHuman Thymus Marathon-Ready cDNA Library (Clontech #7415-1)を用いた。それ以外のPCR 条件は、全て前記実施例4に従った。つまり、NR10.4-METプライマー及び、NR10.4-UTRプライマー

を用い、Advantage cDNA Polymerase Mixを使用し同様の増幅反応を実施した。その結果、予測されるサイズの近傍に複数のサイズを示す増幅産物が得られた。そこで、前記実施例4の手法に従い、得られたPCR産物をpGEM-T Easy vectorにサブクローニングし、塩基配列を決定した。独立する24クローンの遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列を決定した結果、特異的PCR増幅反応に由来するNR10.4遺伝子配列が存在することを確認した。しかし、解析を実施した24クローンの遺伝子組換え体の中には、NR10.4とは異なるインサート配列を示す複数のクローンも同時に得られた。それらの塩基配列より、構造解析をおこなった結果、同定したクローンをそれぞれNR10.5、NR10.6、NR10.7、及びNR10.8と命名した。決定したNR10.5の塩基配列（配列番号：7）、及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：8）を図10～12に示した。決定したNR10.6の塩基配列（配列番号：9）、及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：10）を図13～15に示した。決定したNR10.7の塩基配列（配列番号：11）、及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：12）を図16～18に示した。決定したNR10.8の塩基配列（配列番号：13）、及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：14）を図19～21に示した。これら、異なるインサート配列を示すクローンの一次構造を、前述実施例2に従いNR10ヒトゲノム遺伝子の構造解析結果と比較した結果、全てのクローン共に選択的スプライシングに由来する、NR10スプライシング変異体であることが判明した。ここで、NR10.5及びNR10.6は細胞膜貫通領域を保有する細胞膜貫通型受容体蛋白をコード可能であるものの、細胞内領域においてチロシン残基を有していないため、細胞内シグナル伝達機能は保有しないことが予測された。また、NR10.7及びNR10.8に関しては、細胞膜貫通領域を保有していなかったことより、可溶性分泌型受容体蛋白をコード可能であることが予測された。

NR10遺伝子のスプライシング変異体の構造的長を表1にまとめた。また、図37の模式図中に、これらNR10遺伝子のスプライシング変異体のゲノム構造を示

すように、特に細胞膜貫通領域よりC末端側における構造において、選択的スプライシングに起因する多様性を示す。組織特異的、或いは特定の細胞種特異的な選択的スプライシングによって、NR10遺伝子群の機能発現調節が、厳密に制御されているものと予測される。

表1 NR10スプライシング変異体が保有する構造的特長

クローン	CBM	FN-III	TM	Box1	CP-Tyr
NR10.4	+	+	+	+	+
NR10.5	+	+	+	+	-
NR10.6	+	+	+	-	-
NR10.7	+	+	-	-	-
NR10.8	+	+	-	-	-

CBM ; サイトカイン結合モジュール(Cytokine Binding Module)

FN-III ; フィブロネクチンタイプIIIドメイン(Fibronectin type III domain)

TM ; 膜貫通ドメイン(Transmembrane domain)

Box1 ; Jakキナーゼ結合ドメイン (Jak kinase binding domain)  
(Pro-Xaa-Pro motif)

CP-Tyr ; 細胞質Tyr残基 (Cytoplasmic Tyr-residues)

[実施例6] RT-PCR法によるNR10遺伝子発現組織の検索と発現様態の解析

各ヒト臓器におけるNR10.4、NR10.5、NR10.6遺伝子の発現分布、及び遺伝子発現様態を解析する目的で、RT-PCR法によるmRNAの検出を行った。RT-PCR解析に用

いるためのプライマーとして、下記配列のオリゴヌクレオチドプライマーを新たに合成した。センス側（下流方向）プライマーとしてNR10.4-TMプライマーを用い、アンチセンス側（上流方向）プライマーとしてNR10.4-STPプライマーを用いた。プライマーの合成、及び精製は前記実施例3に従った。ここでNR10.4-TMプライマーはNR10の細胞膜貫通領域に設計している。他方NR10.4-STPプライマーは、NR10.4のアミノ酸翻訳終止コドンの近傍に設計している。そのため、これらプライマーセットによって、NR10.4、NR10.5、及びNR10.6の三種のスプライシング変異体の配列が、増幅され検出可能と考えられた。しかし、細胞膜貫通領域を保有するものの、最終エキソンにおいて異なる3' 非翻訳領域配列を有するNR10.3遺伝子と、さらに細胞膜貫通領域を保有していないNR10.7、及びNR10.8が増幅されることはない。

hNR10.4-TM（配列番号：27）

5' - GAG ATT ATC CTC ATA ACT TCT CTG ATT GGT GG -3'

hNR10.4-STP（配列番号：28）

5' - GCT ATG GTC GCA TTT AGA CTT CTC CCT TGG TGT G -3'

鋳型として、Human Multiple Tissue cDNA (MTC) Panel I (Clontech #K1420-1)、Human MTC Panel II (Clontech#K1421-1)、Human Immune System MTC Panel (Clontech#K1426-1)、及びHuman Blood Fractions MTC Panel (Clontech#K1428-1)を用いた。PCRにはAdvantage cDNA Polymerase Mix (Clontech#8417-1)を用い、Perkin Elmer Gene Amp PCR System 2400サーマルサイクラーを使用した。PCR反応は下記のサイクル条件にて実施することで、標的遺伝子の増幅を試みた。

94℃で4分

[94℃で20秒、72℃で1分] を5サイクル

[94℃で20秒、70℃で1分] を5サイクル

[94℃で20秒、68℃で1分] を25サイクル

72℃で3分

4℃にて終結

この結果、図22及び図23に示す通り、NR10.4、NR10.5、及びNR10.6遺伝子の発現分布を総評すると、免疫担当組織、造血担当組織、及び生殖組織において強い発現が検出された。また解析に使用した全ての鑄型に対して、ヒトG3PDHプライマーを用い上記PCR条件にてハウスキーピング遺伝子G3PDHの発現を検出することで、予め鑄型mRNAのコピー数がサンプル間で標準化されていることを確認している。以下、上記NR10の遺伝子発現が検出された臓器を列挙すると、胸腺、リンパ節、末梢白血球、肺、骨髄などの免疫担当組織、及び造血担当組織で強い発現が検出された。さらに、精巣、前立腺、胎盤、子宮などの生殖組織、及び内分泌組織においても強い発現が検出された。その他、腎臓、脾臓、小腸において弱い発現が検出されたものの、脾臓、扁桃、心臓、脳、肝臓、骨格筋、結腸においては全く発現が認められなかった。一方、血球組織細胞のうち、CD14+単球（マクロファージ）、CD4+T細胞群、静止期CD19+B細胞においては強い発現が検出されたが、CD8+T細胞群と活性化CD19+B細胞では、全く発現が認められなかった。ここで、検出されたRT-PCR増幅産物のサイズは、予測されたNR10のサイズと一致する。従ってこれらは、それぞれ特異的なPCR増幅反応による産物であると考えられた。このことを更に次項のSouthern Blotting法によって確認することで、それらが非特異的なPCR増幅による産物である可能性を否定した。

【実施例7】 Southern Blotting法によるRT-PCR産物の特異性確認

前項実施例6におけるRT-PCRによって増幅された標的遺伝子産物は、NR10.4、NR10.5、NR10.6遺伝子のそれぞれに共通な特異的cDNA断片をプローブとして用いたSouthern Blotting法を実施することで、それらが特異的な増幅産物であることを確認した。また、それと同時に、RT-PCR産物を定量的に検出することで、ヒト各臓器間における遺伝子発現様態の比較測定的評価を試みた。前項のRT-PCR産物をアガロースゲル電気泳動後、Hybond N(+) (Amersham, cat#RPN303B)付電荷ナイロン膜にブロッティングし、ハイブリダイゼーションに供した。プローブとし

て、前述実施例 4 にて得られた、NR10.4 cDNA断片を用いた。プローブの調製は、Mega Prime Kit (Amersham, cat#RPN1607) を使用し [ $\alpha$ - $^{32}$ P]dCTP (Amersham, cat#AA0005) によってラジオアイソトープ標識した。ハイブリダイゼーションには Perfect Hyb (Toyobo#HYB-101) を用い、68°C/ 30 min のプレハイブリダイゼーションの後、熱変性させた標識プローブを加え、68°C/120 min のハイブリダイゼーションを実施した。下記の条件にて洗浄をおこなった後、Imaging Plate (FUJI#BAS-III) に露光させ、Image Analyzer (FUJIX, BAS-2000 II) によって、NR10 特異的なシグナルを検出した。

- 洗浄条件 (1) 1x SSC / 0.1% SDS, 室温で10分間  
 (2) 1x SSC / 0.1% SDS, 60°Cで45分間  
 (3) 0.1x SSC / 0.1% SDS, 60°Cで45分間

その結果、図 2 4 及び図 2 5 に示す通り、前項の RT-PCR によって増幅された PCR 産物は、全て NR10.4、NR10.5、NR10.6 に特異的な増幅産物であることが確認された。また各臓器における発現量の比較定量についても、前項の評価を支持するものであった。一方、RT-PCR 法と Southern Blotting 法を組み合わせた、ここでの標的遺伝子発現の検出方法は、他の発現解析方法と比較しても極めて感度の高い検出手段であるにも関わらず、脾臓、扁桃、心臓、脳、肝臓、骨格筋、結腸においては全く発現が認められなかった。さらに、CD8+T 細胞群と 活性化 CD19+B 細胞においても、全く発現が検出されていない。

#### [実施例 8] RT-PCR 法による NR10 遺伝子発現細胞株の同定

NR10.4 遺伝子を高発現しているヒト細胞株を同定するために、RT-PCR 法による mRNA の検出を行った。検索の対象として、表 2 に示すヒト細胞株を選択した。

表 2 NR10.4 遺伝子の発現解析に用いたヒト細胞株

細胞株	細胞型
-----	-----



---

Jarkat	ヒトT細胞株 (Human T-cell line)
HL-60	前骨髄球性白血病 (Promyelocytic leukemia)
Raji	バーキットリンパ腫 (Burkitt's lymphoma)
K-562	慢性骨髄性白血病 (Chronic myelogenous leukemia)
YTN-17	ヒトNK細胞株 (Human NK cell line)

---

上記のヒト細胞株を常法に従い培養し、それぞれ約 $10^6$  個の細胞を収穫した後、mRNAの調製をおこなった。mRNAの調製はmMACS mRNA Isolation Kit (Miltenyi Biotec#130-075-201)を使用し、メーカーのマニュアルに従いpoly A陽性選択をおこなうことで高純度のmRNAを精製した。精製したそれぞれのmRNAを100ng使用し、RT-PCRの鋳型とした。一次鎖cDNAの合成にはRiverTraDash (Toyobo#PCR-401)を使用し、ランダムプライミング法を用いた。また、RT-PCR反応条件はメーカー指定のマニュアルに従い、KOD Dash (Toyobo#LDP-101)を用いた。RT-PCR増幅反応に使用したプライマーセットは、前述実施例6と同様である。さらに、前項実施例7に従ってSouthern Blotting法を実施することで、それらが特異的な増幅産物であることを確認した。その結果、図26に示す通り、HL-60 及びK-562において強い遺伝子発現が検出された。

#### [実施例9] 増殖因子依存性細胞株を利用したNR10リガンド検索系の構築

本発明の蛋白と特異的に結合するリガンド蛋白のスクリーニングは本発明の蛋白の細胞外ドメイン及び細胞膜貫通ドメインを、既知のシグナル伝達能を有するヘモポエチン受容体蛋白の細胞内ドメインと連結させたキメラ受容体を適当な細胞株、好ましくは適当な増殖因子の存在下でのみ生存、及び増殖可能な細胞株（増殖因子依存性細胞株）の細胞表面に発現させた後、当該細胞株を種々の増殖因子、サイトカイン、造血因子等を含むことが期待される材料を添加して培養

することにより実施可能である。上記増殖因子依存性細胞株は増殖因子の非存在下では急速に死滅することから、被検材料中に本発明蛋白の細胞外ドメインと特異的に結合するリガンドが存在する場合にのみ、生存と増殖が可能であることを利用することによって、スクリーニング系が成立する。既知ヘモポエチン受容体としては例えば、トロンボポエチン受容体、エリスロポエチン受容体、G-CSF受容体、gp130等が挙げられるが、本スクリーニング系に用いるキメラ受容体のパートナーは上記既知ヘモポエチン受容体に限定されるものではなく、細胞質ドメインにシグナル伝達活性に必要な構造を備えているものであれば何を用いても構わない。また、増殖因子依存性細胞株としてはBa/F3やFDC-P2を初めとした、IL-3依存性細胞株を利用することが可能である。そこで先ず最初にNR10.4の細胞外領域及び細胞膜貫通領域（アミノ酸配列；52位のAlaから576位のLysまで）をコードするcDNA配列をPCRによって増幅し、このDNA断片を既知のヘモポエチン受容体の細胞内領域をコードするDNA断片と同一翻訳枠で連結させることによって、キメラ受容体をコードする融合配列を作製した。ここで、パートナーとなる既知ヘモポエチン受容体として、前述のようにいくつかの候補が挙げられたが、その中からヒトTP0受容体(Human MPL-P)を選択した。また、さらに上記によって作製したキメラ受容体配列をマウスIL-3 シグナル配列、さらにFLAGペプチド配列の下流に同一のアミノ酸翻訳枠で連結し、哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターpCOSに挿入した。ここで構築したキメラ受容体(pCOS / NR10MPL)の構造模式図を、図27に示す。このキメラ受容体発現ベクターを増殖因子依存性細胞株Ba/F3に導入し強発現させ、安定した遺伝子導入細胞を選択する。ここで遺伝子導入細胞の選択は、上記発現ベクターが薬剤（ネオマイシン）耐性遺伝子を保有していることを利用し、同薬剤添加培地にて薬剤耐性能を獲得した遺伝子導入細胞のみを選択的に増殖させることが可能である。前述のように、以上によって得られたキメラ受容体発現細胞株を、増殖因子（ここではIL-3）非存在下での培養系に切り替え、代替的に標的リガンドを含むことが期待される材料を添加し

て培養することにより、NR10と特異的に機能結合するリガンドが存在する場合においてのみ生存／増殖可能であることを利用したスクリーニング系を展開することで、NR10のリガンドとして機能する新規サイトカインのスクリーニングを行うことができる。

#### [実施例 10] NR10.4 及びNR10.6遺伝子発現ベクターの構築

前述までに同定、単離したNR10 cDNAのうち、NR10.4 及びNR10.6を用い、哺乳動物細胞で発現可能な発現ベクターの構築を試みた。それぞれのcDNA クローンを鋳型として分泌シグナルを除いた配列から、アミノ酸翻訳終止コドンまでのコーディング領域までを常法に従いPCR増幅をおこなった。増幅反応にはAdvantage cDNA Polymerase Mix を使用した。それぞれの増幅産物をマウスIL-3 シグナル配列、さらにFLAGペプチド配列の下流に同一のアミノ酸翻訳枠で連結し、哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターpCOSに構築した。構築した発現ベクターのインサート塩基配列はシーケンシングをおこなうことで、アミノ酸配列の置換を伴う点変異が存在しないことを確認し、且つ正方向に挿入されていることを確認した。これら、構築した発現ベクターの模式図を図27に示す。ここで構築した、pCOS/ NR10.4 NFLベクターはNR10.4 の52位のAlaから764位のValまでを含有し、pCOS/ NR10.6 NFLベクターはNR10.6 の52位のAlaから581位のSerまでを、それぞれ機能発現可能なインサート配列として含有している。pCOS/ NR10.4 NFLベクターは、前述実施例9同様に増殖因子依存性細胞株Ba/F3に導入し強発現させ、安定した遺伝子導入細胞を選択することが可能である。これによって得られたNR10.4発現細胞株を増殖因子（ここではIL-3）非存在下での培養系に切り替え、代替的に標的リガンドを含むことが期待される材料を添加して培養することにより、NR10と特異的に機能結合するリガンドが存在する場合にのみ生存／増殖可能であることを利用した、スクリーニング系を展開することで新規サイトカインの同定が可能である。また、そのようにして同定したサイトカイン（NR10リガンド）に応答する細胞株に対し、pCOS/ NR10.6 NFLベクターを過剰発現させること

により、細胞内シグナル伝達機能を有さないNR10.6 が、優勢機能欠損体（ドミナントネガティブ）鎖として機能し得ることが期待される。従って、pCOS/NR10.6 NFLベクターを、リガンド探索系の評価に利用することも極めて有効であると考えられる。また、pCOS/ NR10.6 NFLベクターの発現系により、NR10リガンドに対する細胞応答性、即ちNR10リガンドが有する生物活性の詳細を解析することが可能であると予測される。

〔実施例 1 1〕 細胞分泌型、可溶性リコンビナントNR10蛋白質の発現系構築

本発明の蛋白と特異的に結合するリガンド蛋白としては、希ではあるが可溶性蛋白ではなく細胞膜結合型蛋白である可能性も想定される。この様な場合には寧ろ本発明蛋白の細胞外ドメインのみを含む蛋白あるいは当該細胞外ドメインに他の可溶性蛋白の部分配列を付加した融合蛋白を標識後、リガンドを発現していることが期待される細胞との結合を測定することによりスクリーニングが可能である。前者の場合には例えば細胞膜貫通ドメインのN端側に終止コドンを挿入することにより人為的に作成した可溶性受容体蛋白、あるいはNR10の可溶型蛋白をコードするNR10.2、NR10.7、及びNR10.8の配列が利用可能である。また、後者の場合には例えば免疫グロブリンのFc部位やFLAGペプチド等の標識ペプチド配列を、細胞外ドメインのC末端に付加することにより調製可能である。またこれらの可溶性標識蛋白質はウエストウエスタン法における検出にも利用可能である。そこで本発明者らは、NR10.4の細胞外領域（アミノ酸配列；52位のAlaから256位のGluまで）をコードするcDNA配列をPCRによって増幅し、このDNA断片をマウスIL-3 シグナル配列、さらにFLAGペプチド配列の下流に同一のアミノ酸翻訳枠で連結し、哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターpCH0に構築した。これにより、当該可溶性標識蛋白をコードする配列が完成した。ここでNR10.4の256位のGlu以下、257位のGluの箇所に点変異による終止コドンを挿入している。構築したNR10可溶性受容体標識蛋白(pCH0/ NR10.2 NFL)の構造模式図を図27に示す。この発現ベクターを哺乳動物細胞株CHO細胞に導入し強発現させ、安定した

遺伝子導入細胞を選択した。上記発現細胞を大量培養し、その培養上清に分泌される当該リコンビナントタンパク質を抗FLAGペプチド抗体にて免疫沈降をおこない、さらにウエスタンブロッティングを実施することにより、当該可溶性受容体蛋白の発現を確認した。さらに、抗FLAGペプチド抗体を負荷したアフィニティーカラムによる大量精製をおこなった。以上により得られた当該リコンビナントタンパク質は、上記アッセイ等に用いることができる以外に、例えば標的リガンドを含むと予測される材料との共存下における特異的結合活性をBIA-COREシステム(Pharmacia社)にて検出することも可能であり、NR10と機能結合し得る新規ヘモポエチンを検索するために、極めて有用であると考えられる。

#### [実施例 12] NR10.8遺伝子発現ベクターの構築

前述までに同定、単離したNR10 cDNAのうち、NR10.8を用い、哺乳動物細胞で発現可能な発現ベクターの構築を試みた。NR10.8のcDNA クローンを鋳型として分泌シグナルを除いた配列から、アミノ酸翻訳終止コドンまでのコーディング領域までを常法に従いPCR増幅をおこなった。増幅反応にはAdvantage cDNA Polymerase Mix を使用した。得られた増幅産物をマウスIL-3 シグナル配列、さらにFLAGペプチド配列の下流に同一のアミノ酸翻訳枠で連結し、哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターpCH0に構築した。構築した発現ベクターのインサート塩基配列はシーケンシングをおこなうことで、アミノ酸配列の置換を伴う点変異が存在しないことを確認し、且つ正方向に挿入されていることを確認した。構築した発現ベクターの模式図を図27に示す。ここで構築した、pCH0/NR10.8 NFL ベクターはNR10.8 の52位のAlaから548位のArgまでを、発現可能なインサート配列として含有している。pCH0/NR10.8 NFL ベクターは、前述実施例11同様に哺乳動物細胞株CH0細胞に導入し強発現させ、安定した遺伝子導入細胞を選択可能である。当該可溶性蛋白の発現を確認した後、上記発現細胞を大量培養し、その培養上清に分泌される当該リコンビナントタンパク質を抗FLAGペプチド抗体にて免疫沈降可能である。さらに、抗FLAGペプチド抗体を負荷したアフィニテ

イーカラムによる大量精製が可能である。以上により得られた当該リコンビナントタンパク質は、前述実施例11のアッセイやBIA-COREシステムに応用することで、標的リガンドを含むと予測される材料との共存下における、特異的結合活性の測定にも利用可能である。

### 〔実施例13〕 マウスNR10相同遺伝子の同定

前述までにヒトNR10 cDNA遺伝子群の同定、ヒトNR10ゲノム遺伝子構造の解析、ヒトNR10の遺伝子発現様態の解析、リコンビナントヒトNR10蛋白質の哺乳動物細胞における発現系の構築、及びヒトNR10リガンド検索系の構築を記載した。さらに本発明者らは、マウスNR10相同遺伝子の同定を試みた。

マウスNR10遺伝子を検出するために、ヒトNR10遺伝子配列を質問式としたBlast検索を実施した。質問式の調製はヒトNR10.4のcDNA配列をアミノ酸配列に翻訳し、その全長アミノ酸配列を用いた。検索対象として、公的データベースの一つであるGenBankデータベース内に整列化された、マウスgss (Genomic Survey Sequence; ショットガン解析法によるBACクローン末端配列をランダムに解読したゲノム配列) データベースを選択した。検索条件となるパラメータはExpect値=50、Descriptions値=100、Alignments値=100を用いた。また、フィルターの設定はDefault値とした。以上によるTblastN (Advanced TblastN 2.0.13) プログラムを用いた検索の結果、ヒトNR10アミノ酸配列に対し相同性を示すマウスNR10ゲノム遺伝子 (GenBank登録番号: AZ618234 /アクセッション番号: AZ618234) が逆方向に検出可能であった。ここで選別したAZ618234マウスgss塩基配列 (配列番号: 29)、及び予測されたエキソン部位のアミノ酸配列 (配列番号: 30) を図28に示す。また、ヒトNR10.4アミノ酸配列に対し陽性を示した部位における、両者の配列比較を図29に示す。以上によって検出したマウスNR10ゲノム遺伝子配列上にオリゴヌクレオチドプライマーを設計し、次項の条件によって合成、及び精製を実施した。

### 〔実施例14〕 マウスNR10特異的なオリゴヌクレオチドプライマーの設計

前記によって同定した、AZ618234マウスgss塩基配列内にエキソン部位を予測し、その予測した配列をもとに、下記に示すマウスNR10遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを設計した。プライマーは、センス側（下流方向）にmNR10-S1及びmNR10-S2の2本を、またアンチセンス側（上流方向）にmNR10-A1及びmNR10-A2の2本をそれぞれ合成した。プライマーの合成は前述実施例3に従い、ABI社の394 DNA/RNA Synthesizer を使用し、5'-末端トリチル基付加条件にて実施した。その後、OPC columnによって、完全長の合成産物を精製し後述の5'-RACE法、及び3'-RACE法に提供した。

mNR10-S1（配列番号：31）

5'- TAT ATC AGT GTA TCC AGT GTT GGG ACA CCG -3'

mNR10-S2（配列番号：32）

5'- ACA CCG AGT TGG AGA GCC GTA TTC AAT C -3'

mNR10-A1（配列番号：33）

5'- TCT TTG GCA TAA GCT TGG ATT GAA TAC -3'

mNR10-A2（配列番号：34）

5'- GGA TTG AAT ACG GCT CTC CAA CTC GGT GTG -3'

#### 〔実施例15〕 RACE法によるマウスNR10遺伝子の単離

完全長マウスNR10に相当するcDNAクローンのN末端配列を単離するために、前記実施例14項のmNR10-A1プライマーを一次PCRに用い、また、mNR10-A2プライマーを二次PCRに用いて5'-RACE PCRを試みた。他方、完全長マウスNR10に相当するcDNAクローンのC末端配列を単離するために、前記実施例14のmNR10-S1プライマーを一次PCRに用い、また、mNR10-S2プライマーを二次PCRに用いて3'-RACE PCRを試みた。鋳型としてMouse Testis (Balb/c 精巣) Marathon-Ready cDNA Library (Clontech#7455-1)を用い、PCR 実験にはAdvantage cDNA Polymerase Mixを使用した。Perkin Elmer Gene Amp PCR System 2400サーマルサイクラーを使用し、下記のPCR 条件で実施した結果、目的のサイズを示すPCR産物が得られた

。 一次PCRの条件：

94℃で4分

[94℃で20秒、72℃で90秒] を5サイクル

[94℃で20秒、70℃で90秒] を5サイクル

[94℃で20秒、68℃で90秒] を28サイクル

72℃で3分

4℃にて終結

二次PCRの条件：

94℃で4分

[94℃で20秒、70℃で90秒] を5サイクル

[94℃で20秒、68℃で90秒] を25サイクル

72℃で3分

4℃にて終結

得られたPCR 産物は前述実施例4に従い、pGEM-T Easy vectorにサブクローニングし、塩基配列を決定した。独立する複数株の遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列を決定した結果、特異的PCR増幅反応に由来するマウスNR10遺伝子の全長塩基配列であることを認めた。決定した配列をマウスNR10Bと命名し、その塩基配列（配列番号：15）及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：16）を図30～32に示した。また、同様のクローニング法をMouse day8.5 embryo（C57BL/6胎生8.5日目マウス胚）cDNA Library（GIBCO BRL）を鋳型として用い、標的遺伝子を単離した。上記同様に決定した配列を、マウスNR10Cと命名し、その塩基配列（配列番号：17）及びそれがコードするアミノ酸配列（配列番号：18）を図33～35に示した。マウスNR10BとマウスNR10Cの両者間において、アミノ酸配列の変異を伴う若干の配列相違が認められる。これは、異なるマウス株種に由来する配列の相違であると推定されるものであり、選択的



スプライシングに由来する転写産物の相違ではない。さらに、以上によって決定したマウスNR10Bの全長アミノ酸配列と、前述実施例4によって決定したヒトNR10.4の全長アミノ酸配列との比較を図36に示した。マウスNR10BはヒトNR10.4に対し59.426%の相同性を保持している。この高い相同性と構造的特長よりマウスNR10分子は、ヒトNR10分子が有する生物学的活性と、機能的に同等の活性を保有するものと推定される。

#### 産業上の利用の可能性

本発明により新規なヘモポエチン受容体蛋白質及びそれをコードするDNAが提供された。また、該DNAが挿入されたベクター、該DNAを保持する形質転換体、該形質転換体を利用した組換え蛋白質の製造方法が提供された。さらに、該蛋白質に結合する天然のリガンドあるいは化合物のスクリーニング方法が提供された。本発明の蛋白質は、生体免疫調節、或いは造血細胞調節に直接的に関与すると考えられることから、生体における免疫応答、或いは造血機構の抜本的な特性の理解と、それに基づく免疫関連疾患や造血関連疾患の診断や治療への応用が期待される。

特に、本発明の蛋白質と機能結合し得る、その未知の造血因子を単離することは重要であり、それを目的とするスクリーニングをおこなう上で、本発明の遺伝子を利用することは極めて有用であると考えられる。さらに、本発明の蛋白質と機能結合し得るアゴニスト、或いはアンタゴニストの検索を、ペプチドライブラリー、または合成化学材料に対しておこない、単離同定することも有効である。

上に述べた通り、本発明の遺伝子は、それがコードする受容体蛋白と機能結合し得る、未知の造血因子やアゴニストを得るための有用な材料を提供するものと考えられる。このような機能結合物質、或いは該受容体蛋白質の分子機能を活性化し得る特異的抗体の生体投与により、生体の細胞性免疫の増強や造血機能の増強が可能であると予測される。つまり、免疫担当細胞、或いは造血細胞の増殖促

進剤、または分化誘導剤、或いは免疫細胞機能活性化剤としての臨床応用が可能であると考えられる。また、それらを介してある特定種の癌組織に対する細胞傷害性免疫を高めることも可能であると考ええる。さらに、本発明に遺伝子の発現は、これら造血組織中の限られた細胞集団に特異的に発現している可能性が想定され、この細胞集団を分離する手段として本発明の蛋白質に特異的に結合する抗体は有用である。この様にして分離された細胞集団は細胞移植療法への応用が可能である。

一方、膜貫通領域を持たないNR10.8や可溶型の欠失蛋白質等はデコイ (decoy) 型受容体としてNR10リガンドに対する阻害剤としての利用が想定される。また、NR10分子に機能結合し得るアンタゴニストや、その他阻害剤、或いはNR10分子機能を阻害し得る特異的抗体の生体投与により、生体の細胞性免疫の抑制や造血細胞の増殖抑制が可能であると予測される。このような阻害物質は免疫担当細胞や造血細胞の増殖抑制剤、または分化抑制剤、或いは免疫抑制剤や抗炎症剤としての臨床応用が可能であると考えられる。具体的には、自己組織傷害性に起因する自己免疫疾患発症の抑制や、移植免疫の領域において最大の問題となる、生体免疫による組織拒絶応答の抑制にも応用できる可能性もある。さらには、免疫反応の異常亢進により惹起される疾患領域に対して、極めて有効であると考えられ、金属や花粉などに対する種々の抗原特異的アレルギーに対しても、上記阻害剤を用いた免疫抑制による解決が有効であると考えられる。

## 請求の範囲

1. 下記 (a) から (d) のいずれかに記載のDNA。

(a) 配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質をコードするDNA。

(b) 配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含むDNA。

(c) 配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および/または付加したアミノ酸配列を有し、配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNA。

(d) 配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNA。

2. 配列番号：4、6、8、10、12、14、16、または18のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質の部分ペプチドをコードするDNA。

3. 請求項1または2に記載のDNAによりコードされる蛋白質またはペプチド。

4. 請求項1または2に記載のDNAが挿入されたベクター。

5. 請求項1または2に記載のDNAまたは請求項4に記載のベクターを保持する形質転換体。

6. 請求項5に記載の形質転換体を培養し、該形質転換体またはその培養上清から発現させた蛋白質を回収する工程を含む、請求項3に記載の蛋白質またはペプチドの製造方法。

7. 請求項3に記載の蛋白質に結合する抗体。

8. 配列番号：3、5、7、9、11、13、15、または17のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAまたはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチド。

9. 請求項3に記載の蛋白質に結合する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 該蛋白質またはその部分ペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該蛋白質またはその部分ペプチドと被検試料との結合活性を検出する工程

(c) 該蛋白質またはその部分ペプチドに結合する活性を有する化合物を選択する工程、を含む方法。

1 / 37

図 1

配列名: NR10.3

翻訳位置: 7 - 2049;

```
1      ctgggaATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG
61     CAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA
121    CTGTGGATGCTCCCCTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG
181    AACATTTCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACCTGGAGTCCAGGAAAG
241    GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT
301    AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAATATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTTCCTTCCA
361    AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTTGAGGTGGAAGCTGAAAATGGAGATGGTGTGTA
421    ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAAACCTGAACCACCTAAG
481    ATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG
541    CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAATACACACTTCGATTACAGGACAGTCAAC
601    AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAAACGTAC
661    AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG
721    GAGTCAAAGTTCTGGAGTGACTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT
781    CCATGTGGCCTGGAACGTGTGGAGAGTCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA
841    GTGCGGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCTTAGAGAAAACACTTGGCTAC
901    AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC
961    CAGCAGCTTGAACGTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTTCTTATAAT
1021   TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAATCATTT
1081   CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGGCAA
1141   AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG
1201   CCCACCACCCTTTCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACTGGACGATCCAGCAAGAT
1261   AAATTAAAACCTTTCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT
1321   GCGGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGTCTGAG
1381   ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTCCCAAG
1441   AGTGAGAGAAAGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA
1501   GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCCAGCATCTTGCAGTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA
1561   AAGACCTCTTACATTGTTTCAGGTCATGGCCAGCACCAGTGCTGGGGGAACCAACGGGACC
1621   AGCATAAATTTCAAGACATTGTCATTCAAGTGTCTTTGAGATTATCCTCATAACTTCTCTG
1681   ATTGGTGGAGGCCTTCTTATTCTCATTATCCTGACAGTGGCATATGGTCTCAAAAAACCC
1741   AACAAATTGACTCATCTGTGTTGGCCCACCGTTCCCAACCCTGCTGAAAGTAGTATAGCC
1801   ACATGGCATGGAGATGATTTCAAGGATAAGCTAAACCTGAAGGAGTCTGATGACTCTGTG
1861   AACACAGAAGACAGGATCTTAAACCATGTTCCACCCCCAGTGACAAGTTGGTGATTGAC
1921   AAGTTGGTGGTGAACCTTTGGGAATGTTCTGCAAGAAATTTTCACAGATGAAGCCAGAACG
1981   GGTCAAGGAAAACAATTTAGGAGGGGAAAAGAATGGGACTAGAATTCTGTCTTCTGCCCA
2041   ACTTCAATAtaagtgtgactaaaatgcgagaaaggtgtcctgtggtctatgcaaattag
```

2 / 37

図 2

2101 aaaggacatgcagagttttccaactaggaagactgaatctgtggccccaagagaaccatc  
2161 tctgaagactgggtatgtggtctttccacacatggaccactacggatgcaatctgtaat  
2221 gcatgtgcatgagaagtctgttattaagtagagtgtgaaaacatgggtatggtaatagga  
2281 acagcttttaaaatgcttttgtatttgggcctttcatacaaaaaagccataataccattt  
2341 tcatgtaatgctatacttctataactattttcatgtaatactatacttctataactattttc  
2401 atgtaatactatacttctataactattttcatgtaatactatacttctataattaaagt  
2461 acccactcagccaggtgcagtgactcacacctttaatcccagcaccttgggaggctgagg  
2521 tgggcagatcacttgaggctcaggagtttgagaccagcctgggcaacatgctgaaaccctg  
2581 tctctacaaaaatacaaaaattagccaggcgtggtggtgcgcacctgtaatctcagcta  
2641 cacgggagtctgaggcaggagaatcacttgaacccgtgaggcagagattgcagttgagcc  
2701 aagatcgtgcctctgctctccagcctgggcaacagagcaagaccctgtcttaaagt  
2761 cctactcagctatctaaactgaggctccacaatgtaaatacgtgagagatcagggaaaggc  
2821 tgggtggctgtgggaaagggtccagttgaccaggactcggcagctcattacactctttgc  
2881 tgcaggaaatgactcctgcctgcatttctgtggaggatccgagaccacgcccgggctc  
2941 tcattgtcttccattccaggctccttcccgtcctggagctgccgctgggtctcagctc  
3001 tctgctctgaggctacgccgagctacagctccctgacctgttctgttcaggctcccag  
3061 gaaacctcagagtggcaggtgcctgctgtttcctctgtctcccgccatcccaccacggc  
3121 ctctcctgtactttcaatttgttttcttttagccattccttcccttcagcttctaaacac  
3181 agttgggtcacttccattaaagaaagaaagagccccctggatcttctctccctctggct  
3241 gccacagactcttgtcacacgcaggccgtggtttaagggaacgtggtctacagcccg  
3301 tctggcagcttctccaggcagctgaacttgtttccgtttttggtagtgagaaaattgcac  
3361 cgctagaactttctagaggtgtagaaagcagggtcactcaaccattctggttcgggg  
3421 gactgccagattttttaaaaaaaaagggggtgtagaaagcaagtgagaccaaacaattt  
3481 tgggacaaggaatacggacacagaacaggctggtaagtaccaagtgtatgacaaacatc  
3541 caccatggatctaggagaagccctggggcagggtgatattcaccgcagagaccctgtt  
3601 catcactaagcttatgaagaaccattgactggcatttaacaccagggtgctgtgctcaagg  
3661 tgtggcacgcagtagccagtaagcctcacaactgcattgtgagtaggtagctctggccag  
3721 tggcagatgaggaggctgtgctcagagaggctagatgacttggcggaggctctctgaggc  
3781 tctaagcgggaagtggggggttgaggccagccctttgactttccttgtgcttttctacc  
3841 tcgggtgagtaagatgaccaagggtgaggagatcaagaggagtggagactccaagggg  
3901 acccctttttggtagacgtgtagaccattcccctctcccctgggtgcctgcagagagct  
3961 cttgagactggttttagagccagtgaggtctaagagaaatgctgacggcaggtgtgggga  
4021 tggagaggggaacctgtccatgttcacagccctggtgacaagaagacagaagccccag  
4081 ggaccagagcttcagaagggttacgatggctacagaagcaggtagtcccatgacggtg  
4141 tagaatctgtaagcacccccaggagctgggcagggcaaaagcaggtctgctggaagagtg  
4201 gatgtcccatgactgttgaataaggtaccacgtgggtgcctcctcccaccctccttcc  
4261 ccctccccacccccacgcgcccttggggcaaaagcgagactcgtatcaaaataaa

3 / 37

図 3

配列名: NR10.3 アミノ酸

```

1      METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysProGlnAsn
21     IleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAlaLeuTrp
41     METLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGluAsnIle
61     SerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLysGluThr
81     SerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAspAsnCys
101    ThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuProArgIle
121    ThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyValIleLys
141    SerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLysIlePhe
161    ArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLysProGlu
181    LeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsnSerThr
201    SerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyrAsnLeu
221    ThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLysGluSer
241    LysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAlaProCys
261    GlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgProValArg
281    LeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyrAsnIle
301    TrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsnGlnGln
321    LeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsnSerLeu
341    GlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPheGlnCys
361    IleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGlnSerSer
381    AlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGluProThr
401    ThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAspLysLeu
421    LysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysValGlyGlu
441    ProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGluThrLys
461    ValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLysSerGlu
481    ArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLysGlyPhe
501    SerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArgLysThr
521    SerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThrSerIle
541    AsnPheLysThrLeuSerPheSerValPheGluIleIleLeuIleThrSerLeuIleGly
561    GlyGlyLeuLeuIleLeuIleIleLeuThrValAlaTyrGlyLeuLysLysProAsnLys
581    LeuThrHisLeuCysTrpProThrValProAsnProAlaGluSerSerIleAlaThrTrp
601    HisGlyAspAspPheLysAspLysLeuAsnLeuLysGluSerAspAspSerValAsnThr
621    GluAspArgIleLeuLysProCysSerThrProSerAspLysLeuValIleAspLysLeu
641    ValValAsnPheGlyAsnValLeuGlnGluIlePheThrAspGluAlaArgThrGlyGln
661    GluAsnAsnLeuGlyGlyGluLysAsnGlyThrArgIleLeuSerSerCysProThrSer
681    Ile

```

図 4

配列名: NR10.4

翻訳位置: 7 - 2298;

```
1      ctgggaATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG
61     CAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA
121    CTGTGGATGCTCCCCCTACTCTGCAAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG
181    AACATTTCCCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACCTGGAGTCCAGGAAAG
241    GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT
301    AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAGTTCGTGCTTCGTGCTCTTTTTTCCTTCCA
361    AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTGAGGTGGAAGCTGAAAA'GGAGATGGTGTGTA
421    ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAAACTGAACCACCTAAG
481    ATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG
541    CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAAATACACACTTCGATTACAGGACAGTCAAC
601    AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAAACGTAC
661    AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG
721    GAGTCAAAGTTCTGGAGTGAAGTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT
781    CCATGTGGCCTGGAACGTGTGGAGAGTCTTGAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA
841    GTGCGGTGTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCTTAGAGAAAACACTTGGCTAC
901    AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC
961    CAGCAGCTTGAACGTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTTCTTATAAT
1021   TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAATCATTT
1081   CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGCCAA
1141   AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG
1201   CCCACCACCCTTTCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACCTGGACGATCCAGCAAGAT
1261   AAATTAACCTTTCTGGTGTCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT
1321   GCGGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAAGAAGGCGTTCATCAGAAGGTCTTGAG
1381   ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTTCCCAAG
1441   AGTGAGAGAAAGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA
1501   GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCAGCATCTTGCAGTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA
1561   AAGACCTCTTACATTGTTTCAGGTATGGCCAGCACCAGTGTGGGGGAACCAACGGGACC
1621   AGCATAAATTTCAAGACATTGTCAATTCAGTGTCTTTGAGATTATCCTCATAACTTCTCTG
1681   ATTGGTGGAGGCCTTCTTATTCTCATTATCCTGACAGTGGCATATGGTCTCAAAAAACCC
1741   AACAAATTGACTCATCTGTGTTGGCCACCCTTCCCAACCCTGCTGAAAGTAGTATAGCC
1801   ACATGGCATGGAGATGATTTCAAGGATAAGCTAAACCTGAAGGAGTCTGATGACTCTGTG
1861   AACACAGAAGACAGGATCTTAAACCATGTTCCACCCCCAGTGACAAGTTGGTGATTGAC
1921   AAGTTGGTGGTGAACCTTTGGGAATGTTCTGCAAGAAATTTTCACAGATGAAGCCAGAACG
1981   GGTACAGGAAAACAATTTAGGAGGGGAAAAGAATGGGTATGTGACCTGCCCCTTCAGGCCT
2041   GATTGTCCCCTGGGAAAAGTTTTGAGGAGCTCCAGTTTCACCTGAGATTCCGCCCAGA
2101   AAATCCCAATACCTACGTTTCAGGATGCCAGAGGGGACCCGCCAGAAGCCAAAGAGCAG
2161   CTTCTCTTTTCTGGTCAAAGTTTAGTACCAGATCATCTGTGTGAGGAAGGAGCCCCAAAT
2221   CCATATTTGAAAAATTCAGTGACAGCCAGGGAATTTCTGTGTCTGAAAAACTTCCAGAG
2281   CACACCAAGGGAGAAGTCTaaatgcgaccatagcatgagaccctcggggcctcagtgtgg
2341   atggcccttgccagagaagatgtcaagactcggcacgcagcgcttgcttgccctgccac
2401   atcctgcctaggttaaagtttccctgcccccttgagctgccagttgaacttggtcggcaa
2461   agatgcgacctgtactgggaagaaggatggtgataagcccagtttgtaaaggaaca
2521   gcagtctcttttcgtttgttcagataccaagctctcaccgaggcctcctgacagattgac
```



5 / 37

図 5

2581 tttgaaggaagggcccaggttctgagcccaaaggacccccaggggtggacatatctggcct  
2641 cccaggaattgggtcatggtcccagcctttgctggggctgagcctcagagttccagaagg  
2701 cctttccctgctgccagaggacagttgttttgttggctcttgggtggtctggtgggagcc  
2761 tgggctctggtcttcccctacaaggttagccctgaagccttcctctctcccatagttggg  
2821 gctggaggtggagtggaccttcctaaggggttgtctgaggtcctcacatcctcttagat  
2881 ctcaagtgcctgtagcaacaccgcacctgagaatcctcaccaccaatttagactgcattg  
2941 actactaaaaaatcaaggaatggggagggccctggggaatgtatgctgccggggcgagct  
3001 ctgtccagtctccagggggccacttcccagctgctgctgcccttctattcagcacacagc  
3061 ctgggagcagaaaggcacctgacattgcagtgggtgtcatatagggacgctggcccctca  
3121 cactgggttcagagcccaggaatgcttacttaaaaggcctcttcccgaagcagcagggca  
3181 gggcctgggaacatgcaatgcctagcaaatgtgcagcccaacaggaggacttctgctcc  
3241 ttttctctagctgagcacagagcttgtgacagttagtggagcctttcacgaaagtgtgga  
3301 ttgctggcttcagcactgagatagtactgggttcctcctgtaactatagtacagagtgca  
3361 gctgtgactcccttgacctttgtgggagggccactaggaggctggtgagatcagggcagggc  
3421 gaggcaatgagtgagtggcccaaggtgcagtgaaccagcacttgccagccaggaaggct  
3481 gatggtatTTTTTctaggagagtttgaggaatcagtactaggattgcaggcatgaacttc  
3541 gcaagccaccactcaggtgtgcaaaacatcactttactttcctaaaactaaaattaatt  
3601 gccagcctgagacctgacacttcaaagtaacctcagcccagtatgatgatTTTctgagttg  
3661 ccgtaggtttTgtgactcagtcacatttggggTTTTgccctcccctgtcctgcctgggact  
3721 ggctctgagtgccgaggatgttcaatggcgagcgtgcatggggcagagttggTcactca  
3781 gtggcatcctctgggtcatgtatttTgtccggccgtgtttTgtctctggcctcgtgtgtt  
3841 tactatggTccctcctgtccctgttgggtcacctaccacttaccttagccaattgctgcc  
3901 tcgttactgtgggcacaggaagggtgtggctgctctctcaaagctctgtcctcctaacatc  
3961 tccagcggctgcagccacccccccaccacccacccaggactcagtactcctggTTtacgg  
4021 aacagtgacttctggtacaccaaggaatgagggagggcccaggcagggcactggggaata  
4081 agactctagggcaatgcccctgtccgTgtcctgcactcaagTccaggtgtaggaagg  
4141 accaaacaaaagagatgcgtccaattctcatgccgcccctgatgtctgctcctcgtctc  
4201 tcctgctctccaccccttctatggtgtgggctcttctgtgagccactgtcccagagt  
4261 tccagatggggcctttggcaacccaccttcagattcatgaacatatggggagattctag  
4321 ccttgctcctgtcttggcccaggatgggggagggcacgggtacccccacagctgttct  
4381 ttcaaccctcctgccacctgagttgggggaattttctcaaatctgtgggaggtgggt  
4441 gagaggagagcctggaacaagttctccaaacttgtctgtctcacacctggatgtagatg  
4501 aagcttctgaacctaaaatctaagaatttgatgggagagaaaaatggatccccaatggctc  
4561 ctgtgagtggattccagagataaggatgttgccctctggcccctgctccttcacatcaa  
4621 agctggaagcgtctttTgtggacaatttgcaaatccccaccagcccttctgtttcat  
4681 ttcttctttcctttctctcctcttgcccctatctTgtgctttgtttccccactgccag  
4741 agcttctcatcttttaacacttgctattgttttctTgtttcttttcttctctccc  
4801 ttccatcagcctcctttgatcattttccatggttttattacctttgaggggtgggaagat  
4861 ggtggctctgtttctttctaggtgagaggagctgtttctatgagTcccaaaaggcactg  
4921 gtgggccacaccttagctctcctgagcaggttcacaggatgtgagcctcagagttcaggg  
4981 cgcaggtgacttcctctcctggatcgagtcaccaactgtccccgctctgggcaccagggga  
5041 ctgcctctgtggctggagaaggccatctgtgttttccctgtttactgtcagagacattgt  
5101 gaggacacaaacaggaagactgtgttttagcaaggttattaaaaatggataaaccagtt  
5161 ttctgagaccctgggatccatgcagacagctaggttagtggcctttctttaacagtaaga  
5221 gcagaaaatttttaagaatgacagagaaaccagctctgtggcttaataaaa

図 6

配列名: NR10.4 アミノ酸

```

1      METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysProGlnAsn
21     IleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAlaLeuTrp
41     METLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGluAsnIle
61     SerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLysGluThr
81     SerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAspAsnCys
101    ThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuProArgIle
121    ThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyValIleLys
141    SerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLysIlePhe
161    ArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLysProGlu
181    LeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsnSerThr
201    SerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyrAsnLeu
221    ThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLysGluSer
241    LysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAlaProCys
261    GlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgProValArg
281    LeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyrAsnIle
301    TrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsnGlnGln
321    LeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsnSerLeu
341    GlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPheGlnCys
361    IleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGlnSerSer
381    AlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGluProThr
401    ThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAspLysLeu
421    LysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysValGlyGlu
441    ProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGluThrLys
461    ValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLysSerGlu
481    ArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLysGlyPhe
501    SerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArgLysThr
521    SerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThrSerIle
541    AsnPheLysThrLeuSerPheSerValPheGluIleIleLeuIleThrSerLeuIleGly
561    GlyGlyLeuLeuIleLeuIleIleLeuThrValAlaTyrGlyLeuLysLysProAsnLys
581    LeuThrHisLeuCysTrpProThrValProAsnProAlaGluSerSerIleAlaThrTrp
601    HisGlyAspAspPheLysAspLysLeuAsnLeuLysGluSerAspAspSerValAsnThr
621    GluAspArgIleLeuLysProCysSerThrProSerAspLysLeuValIleAspLysLeu
641    ValValAsnPheGlyAsnValLeuGlnGluIlePheThrAspGluAlaArgThrGlyGln
661    GluAsnAsnLeuGlyGlyGluLysAsnGlyTyrValThrCysProPheArgProAspCys
681    ProLeuGlyLysSerPheGluGluLeuProValSerProGluIleProProArgLysSer
701    GlnTyrLeuArgSerArgMETProGluGlyThrArgProGluAlaLysGluGlnLeuLeu
721    PheSerGlyGlnSerLeuValProAspHisLeuCysGluGluGlyAlaProAsnProTyr
741    LeuLysAsnSerValThrAlaArgGluPheLeuValSerGluLysLeuProGluHisThr
761    LysGlyGluVal

```

7 / 37

図 7

配列名: NR10.4  
 翻訳位置: 7 - 2301;  
 遺伝コード: ユニバーサル

CTGGGAATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysPro	60
CAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA GlnAsnIleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAla	120
CTGTGGATGCTCCCCTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG LeuTrpMETLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGlu	180
AACATTTCCCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACTTGGAGTCCAGGAAAG AsnIleSerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLys	240
GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT GluThrSerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAsp	300
AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAAATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTTCTTCCA AsnCysThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuPro	360
AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTTGAGGTGGAAGCTGAAAATGGAGATGGTGTA ArgIleThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyVal	420
ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAACTGAACCACCTAAG IleLysSerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLys	480
ATTTCCGTGTGAAACCAGTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG IlePheArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLys	540
CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAATACACACTTCGATTCAAGACAGTCAAC ProGluLeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsn	600
AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAAACGTAC SerThrSerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyr	660
AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG AsnLeuThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLys	720
GAGTCAAAGTTCTGGAGTGACTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT GluSerLysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAla	780
CCATGTGGCCTGGAAGTGTGGAGAGTCCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA ProCysGlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgPro	840

8 / 37

☒ 8

GTGCGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCCTAGAGAAAACACTTGGCTAC ValArgLeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyr	900
AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC AsnIleTrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsn	960
CAGCAGCTTGAAGTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTCTTATAAT GlnGlnLeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsn	1020
TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAATCATT SerLeuGlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPhe	1080
CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGGCAA GlnCysIleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGln	1140
AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG SerSerAlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGlu	1200
CCCACCACCCTTTCCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACTGGACGATCCAGCAAGAT ProThrThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAsp	1260
AAATTAAACCTTCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT LysLeuLysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysVal	1320
GGCGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGTCTGAG GlyGluProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGlu	1380
ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTCCCAAG ThrLysValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLys	1440
AGTGAGAGAAAGGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA SerGluArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLys	1500
GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCCAGCATCTTGCAGTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA GlyPheSerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArg	1560
AAGACCTCTTACATTGTTTCAGGTCATGGCCAGCACCAGTGTGGGGGAACCAACGGGACC LysThrSerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThr	1620
AGCATAAATTTCAAGACATTGTCATTCACTGTCTTTGAGATTATCCTCATAACTTCTCTG SerIleAsnPheLysThrLeuSerPheSerValPheGluIleIleLeuIleThrSerLeu	1680
ATTGGTGGAGGCCTTCTTATTCTCATTATCCTGACAGTGGCATATGGTCTCAAAAAACCC IleGlyGlyGlyLeuLeuIleLeuIleIleLeuThrValAlaTyrGlyLeuLysLysPro	1740

9 / 37

図 9

AACAAATTGACTCATCTGTGTTGGCCACCGTTCCCAACCCTGCTGAAAGTAGTATAGCC	1800
AsnLysLeuThrHisLeuCysTrpProThrValProAsnProAlaGluSerSerIleAla	
ACATGGCATGGAGATGATTTCAAGGATAAGCTAAACCTGAAGGAGTCTGATGACTCTGTG	1860
ThrTrpHisGlyAspAspPheLysAspLysLeuAsnLeuLysGluSerAspAspSerVal	
AACACAGAAGACAGGATCTTAAACCATGTTCCACCCCCAGTGACAAGTTGGTGATTGAC	1920
AsnThrGluAspArgIleLeuLysProCysSerThrProSerAspLysLeuValIleAsp	
AAGTTGGTGGTGAACCTTGGGAATGTTCTGCAAGAAATTTTCACAGATGAAGCCAGAACG	1980
LysLeuValValAsnPheGlyAsnValLeuGlnGluIlePheThrAspGluAlaArgThr	
GGTCAGGAAAACAATTTAGGAGGGGAAAAGAATGGGTATGTGACCTGCCCCCTCAGGCCT	2040
GlyGlnGluAsnAsnLeuGlyGlyGluLysAsnGlyTyrValThrCysProPheArgPro	
GATTGTCCCCTGGGGAAAAGTTTTGAGGAGCTCCCAGTTTCACCTGAGATTCCGCCCAGA	2100
AspCysProLeuGlyLysSerPheGluGluLeuProValSerProGluIleProProArg	
AAATCCCAATACCTACGTTTCGAGGATGCCAGAGGGGACCCGCCAGAAGCCAAAGAGCAG	2160
LysSerGlnTyrLeuArgSerArgMETProGluGlyThrArgProGluAlaLysGluGln	
CTTCTCTTTTCTGGTCAAAGTTTAGTACCAGATCATCTGTGTGAGGAAGGAGCCCCAAAT	2220
LeuLeuPheSerGlyGlnSerLeuValProAspHisLeuCysGluGluGlyAlaProAsn	
CCATATTTGAAAAATTCAGTGACAGCCAGGGAATTTCTTGTGTCTGAAAACTTCCAGAG	2280
ProTyrLeuLysAsnSerValThrAlaArgGluPheLeuValSerGluLysLeuProGlu	
CACACCAAGGGAGAAGTCTAAATGCGACCATAGCATGAGACCCTCGGGGCCTCAGTGTGG	2340
HisThrLysGlyGluVal***	
ATGGCCCTTGCCAGAGAAGATGTCAAGACTCGGCACGCAGCGCTTGCTTGGCCCTGCCAC	2400
ATCCTGCCTAGGTTAAAGTTTCCCCTGCCCCTTGAGCTGCCAGTTGAACCTGGTCGGCAA	2460
AGATGCGACCTTGACTGGGAAGAAGGGATGGTGATAAGCCCGAGTTTTGTAAAGGAACA	2520
GCAGTCTCTTTTCGTTTGTTCAGATACCAAGCTCTCACCGAGGCCCTCCTGACAGATTGAC	2580
TTTGAAGGAAGGGCCCAGGTTCTGAGCCCAAAGGACCCCCAGGGTGGACATATCTGGCCT	2640
CCCAGGAATTGGGTCTGGTCCCAGCCTTTGCTGGGGCTGAGCCTCAGAGTTCCAGAAGG	2700
CCTTTCCCTGCTGCCAGAGGACAGTTGTTTTGTTGGCTCTTGGGTGGTCTGGTGGGAGCC	2760
TGGGCTCTGGTCTTCCCCTACAAGGTAGCCCTGAAGCCTTCTCTCTCCCATAGTTGGG	2820
GCTGGAGGTGGAGTGGACCTTCCTAAGGGGTGTCTGAGGCTCCTCACATCCTCTTAGAT	2880
CTCAAGTGCCTGTAGCAACACCGCACCTGAGAATCCTCACCCCCAATTTAGACTGCATTG	2940
ACTACTAAAAAA	2952

10 / 37

図 10

配列名: NR10.5  
 翻訳位置: 7 - 1890;  
 遺伝コード: ユニバーサル

CTGGGAATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysPro	60
CAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA GlnAsnIleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAla	120
CTGTGGATGCTCCCTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG LeuTrpMETLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGlu	180
AACATTTCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACTTGGAGTCCAGGAAAG AsnIleSerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLys	240
GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT GluThrSerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAsp	300
AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTCTTCCA AsnCysThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuPro	360
AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTTAGGTTGGAAGCTGAAATGGAGATGGTGTA ArgIleThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyVal	420
ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAACTGAACCACCTAAG IleLysSerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLys	480
ATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG IlePheArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLys	540
CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAATACACACTTCGATTCAGGACAGTCAAC ProGluLeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsn	600
AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAAACGTAC SerThrSerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyr	660
AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG AsnLeuThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLys	720
GAGTCAAAGTTCTGGAGTGAAGTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT GluSerLysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAla	780
CCATGTGGCCTGGAAGTGTGGAGAGTCCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA ProCysGlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgPro	840

11 / 37

☒ 11

GTGCGGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCCTAGAGAAAACACTTGGCTAC ValArgLeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyr	900
AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC AsnIleTrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsn	960
CAGCAGCTTGAAGTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTCTTATAAT GlnGlnLeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsn	1020
TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAATCATTT SerLeuGlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPhe	1080
CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGGCAA GlnCysIleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGln	1140
AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG SerSerAlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGlu	1200
CCCACCACCCTTTCCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACCTGGACGATCCAGCAAGAT ProThrThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAsp	1260
AAATTAAACCTTTCCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT LysLeuLysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysVal	1320
GGCGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGTCTGAG GlyGluProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGlu	1380
ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTCCCAAG ThrLysValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLys	1440
AGTGAGAGAAAGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA SerGluArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLys	1500
GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCCAGCATCTTGCAGTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA GlyPheSerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArg	1560
AAGACCTCTTACATTGTTCAAGTCATGGCCAGCACCAGTGCTGGGGGAACCAACGGGACC LysThrSerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThr	1620
AGCATAAATTTCAAGACATTGTCATTCACTGTCTTTGAGATTATCCTCATAACTTCTCTG SerIleAsnPheLysThrLeuSerPheSerValPheGlu <u>IleIleLeuIleThrSerLeu</u>	1680
ATTGGTGGAGGCCTTCTTATTCTCATTATCCTGACAGTGGCATATGGTCTCAAAAACCC <u>IleGlyGlyGlyLeuLeuIleLeuIleIleLeuThrValAlaTyrGlyLeuLysLysPro</u>	1740

1 2 / 3 7

☒ 1 2

AACAAATTGACTCATCTGTGTTGGCCACCGTTCCCAACCCTGCTGAAAGTAGTATAGCC AsnLysLeuThrHisLeuCysTrpProThrValProAsnProAlaGluSerSerIleAla	1800
ACATGGCATGGAGATGATTTCAAGGTTGGACCTCTAGAGCCGGCACTTATTAATCACTCA ThrTrpHisGlyAspAspPheLysValGlyProLeuGluProAlaLeuIleAsnHisSer	1860
CTACATGCCAGGTGCTGGGCTAGGCCCTAGGGATACAAATGACAAAGTCACTGTCCCTGC LeuHisAlaArgCysTrpAlaArgPro***	1920
CATGAGGCCACTTCTGATTTTCTGGATAAGCTAAACCTGAAGGAGTCTGATGACTCTGTG	1980
AACACAGAAGACAGGATCTTAAACCATGTTCCACCCCCAGTGACAAGTTGGTGATTGAC	2040
AAGTTGGTGGTGAACTTTGGGAATGTTCTGCAAGAAATTTTCACAGATGAAGCCAGAACG	2100
GGTCAGGAAAACAATTTAGGAGGGGAAAAGAATGGGTATGTGACCTGCCCCCTCAGGCCT	2160
GATTGTCCCCTGGGGAAAAGTTTGTAGGAGCTCCAGTTTCACCTGAGATTCCGCCCAGA	2220
AAATCCCAATACCTACGTTTCAGGATGCCAGAGGGGACCCGCCCAGAAGCCAAAGAGCAG	2280
CTTCTCTTTTCTGGTCAAAGTTTAGTACCAGATCATCTGTGTGAGGAAGGAGCCCCAAAT	2340
CCATATTTGAAAAATTCAGTGACAGCCAGGGAATTTCTTGTGTCTGAAAACTTCCAGAG	2400
CACACCAAGGGAGAAGTCTAAATGCGACCATAGCATGAGACCCTCGGGGCCCTCAGTGTGG	2460
ATGGCCCTTGCCAGAGAAGATGTCAAGACTCGGCACGCAGCGCTTGCTTGGCCCTGCCAC	2520
ATCCTGCCTAGGTTAAAGTTTCCCCTGCCCCTTGAGCTGCCAGTTGAACTTGGTCGGCAA	2580
AGATGCGACCTTGTAAGGGAAGAAGGGATGGTGATAAGCCCGAGTTTGTAAAGGAACA	2640
GCAGTCTCTTTTCGTTTGTTCAGATACCAAGCTCTCACCGAGGCCTCCTGACAGATTGAC	2700
TTTGAAGGAAGGGCCCAGGTTCTGAGCCCAAAGGACCCCCAGGGTGGACATATCTGGCCT	2760
CCCAGGAATTGGGTCATGGTCCCAGCCTTTGCTGGGGCTGAGCCTCAGAGTTCCAGAAGG	2820
CCTTTCCCTGCTGCCAGAGGACAGTTGTTTGTGGCTCTTGGGTGGTCTGGTGGGAGCC	2880
TGGGCTCTGGTCTTCCCCTACAAGGTAGCCCTGAAGCCTTCCTCTCTCCCCATAGTTGGG	2940
GCTGGAGGTGGAGTGGACCTTCCTAAGGGGTTGTCTGAGGCTCCTCACATCCTCTTAGAT	3000
CTCAAGTGCCTGTAGCAACACCGCACCTGAGAATCCTCACCCCCAATTTAGACTGCATTG	3060
ACTACTAAAAAA	3072



13 / 37

図 13

配列名: NR10.6

翻訳位置: 7 - 1752;

遺伝コード: ユニバーサル

CTGGGAATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysPro	60
CAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTAACTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA GlnAsnIleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAla	120
CTGTGGATGCTCCCCTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG LeuTrpMETLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGlu	180
AACATTTCCCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACTTGGAGTCCAGGAAAG AsnIleSerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLys	240
GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT GluThrSerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAsp	300
AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAAATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTTCCTTCCA AsnCysThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuPro	360
AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTTGAGGTGGAAGCTGAAAATGGAGATGGTGTA ArgIleThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyVal	420
ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAACTGAACCACCTAAG IleLysSerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLys	480
ATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG IlePheArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLys	540
CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAATACACACTTCGATTCAGGACAGTCAAC ProGluLeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsn	600
AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAAACGTAC SerThrSerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyr	660
AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG AsnLeuThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLys	720
GAGTCAAAGTTCTGGAGTGACTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT GluSerLysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAla	780

1 4 / 3 7

☒ 1 4

CCATGTGGCCTGGAACCTGTGGAGAGTCCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA ProCysGlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgPro	840
GTGCGGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCCTAGAGAAAACACTTGGCTAC ValArgLeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyr	900
AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC AsnIleTrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsn	960
CAGCAGCTTGAACCTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTTCTTATAAT GlnGlnLeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsn	1020
TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAATCATTT SerLeuGlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPhe	1080
CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGGCAA GlnCysIleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGln	1140
AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG SerSerAlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGlu	1200
CCCACCACCCTTTCCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACTGGACGATCCAGCAAGAT ProThrThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAsp	1260
AAATTAAACCTTTCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT LysLeuLysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysVal	1320
GGCGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGTCTGAG GlyGluProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGlu	1380
ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTCCCAAG ThrLysValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLys	1440
AGTGAGAGAAAGGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA SerGluArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLys	1500
GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCCAGCATCTTGCACTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA GlyPheSerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArg	1560
AAGACCTCTTACATTGTTTCAGGTCATGGCCAGCACCAGTGCTGGGGGAACCAACGGGACC LysThrSerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThr	1620
AGCATAAATTTCAAGACATTGTCATTAGTGCTTTGAGATTATCCTCATAACTTCTCTG SerIleAsnPheLysThrLeuSerPheSerValPheGluIleIleLeuIleThrSerLeu	1680

15 / 37

☒ 15

ATTGGTGGAGGCCTTCTTATTCTCATTATCCTGACAGTGGCATATGGTCTCAAAAACCC <u>IleGlyGlyGlyLeuLeuIleLeuIleIleLeuThrValAlaTyrGlyLeuLysLysPro</u>	1740
AAGATAAGCTAAACCTGAAGGAGTCTGATGACTCTGTGAACACAGAAGACAGGATCTTAA LysIleSer***	1800
AACCATGTTCCACCCCCAGTGACAAGTTGGTGATTGACAAGTTGGTGGTGAACTTTGGGA	1860
ATGTTCTGCAAGAAATTTTCACAGATGAAGCCAGAACGGGTCAGGAAAACAATTTAGGAG	1920
GGGAAAAGAATGGGTATGTGACCTGCCCCCTCAGGCCTGATTGTCCCCTGGGGAAAAGTT	1980
TTGAGGAGCTCCCAGTTTCACCTGAGATTCCGCCCAGAAAATCCCAATACCTACGTTCGA	2040
GGATGCCAGAGGGGACCCGCCAGAACCCAAAGAGCAGCTTCTCTTTTCTGGTCAAAGTT	2100
TAGTACCAGATCATCTGTGTGAGGAAGGAGCCCCAAATCCATATTTGAAAATTCAGTGA	2160
CAGCCAGGGAATTTCTTGTGTCTGAAAACTTCCAGAGCACACCAAGGGAGAAGTCTAAA	2220
TGCGACCATAGCATGAGACCCTCGGGGCCTCAGTGTGGATGGCCCTTGCCAGAGAAGATG	2280
TCAAGACTCGGCACGCAGCGCTTGCTTGGCCCTGCCACATCCTGCCTAGGTTAAAGTTTC	2340
CCCTGCCCCCTTGAGCTGCCAGTTGAACCTGGTCGGCAAAGATGCGACCTTGTAAGTGGAA	2400
GAAGGGATGGTGATAAGCCCGAGTTTTGTAAAGGAACAGCAGTCTCTTTTCGTTTGTTC	2460
GATACCAAGCTCTCACCGAGGCCTCCTGACAGATTGACTTTGAAGGAAGGGCCCAGGTTC	2520
TGAGCCCCAAGGACCCCCAGGGTGGACATATCTGGCCTCCCAGGAATTGGGTTCATGGTCC	2580
CAGCCTTTGCTGGGGCTGAGCCTCAGAGTTCCAGAAGGCCTTTCCTGCTGCCAGAGGAC	2640
AGTTGTTTGTGGCTCTTGGGTGGTCTGGTGGGAGCCTGGGCTCTGGTCTTCCCCTACA	2700
AGGTAGCCCTGAAGCCTTCCTCTCTCCCCATAGTTGGGGCTGGAGGTGGAGTGGACCTTC	2760
CTAAGGGGTTGTCTGAGGCTCCTCACATCCTCTTAGATCTCAAGTGCCTGTAGCAACACC	2820
GCACCTGAGAATCCTCACCCCCAATTTAGACTGCATTGACTACTAAAAA	2870

16 / 37

図 16

配列名: NR10.7  
 翻訳位置: 7 - 1656;  
 遺伝コード: ユニバーサル

CTGGGAATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysPro	60
CAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA GlnAsnIleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAla	120
CTGTGGATGCTCCCCTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG LeuTrpMETLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGlu	180
AACATTTCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACTTGGAGTCCAGGAAAG AsnIleSerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLys	240
GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT GluThrSerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAsp	300
AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAAATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTTCCTTCCA AsnCysThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuPro	360
AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTGAGGTGGAAGCTGAAAATGGAGATGGTGTA ArgIleThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyVal	420
ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAAACCTGAACCACCTAAG IleLysSerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLys	480
ATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG IlePheArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLys	540
CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAATACACACTTCGATTCAGGACAGTCAAC ProGluLeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsn	600
AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAAACCAAACGTAC SerThrSerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyr	660
AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG AsnLeuThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLys	720
GAGTCAAAGTTCTGGAGTGAAGTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT GluSerLysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAla	780
CCATGTGGCCTGGAACCTGTGGAGAGTCCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA ProCysGlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgPro	840

17 / 37

☒ 17

GTGCGGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCCTAGAGAAAACACTTGGCTAC ValArgLeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyr	900
AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC AsnIleTrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsn	960
CAGCAGCTTGAAGTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTCTTATAAT GlnGlnLeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsn	1020
TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAATCATTT SerLeuGlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPhe	1080
CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGGCAA GlnCysIleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGln	1140
AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG SerSerAlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGlu	1200
CCCACCACCCTTTCCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAAGTGGACGATCCAGCAAGAT ProThrThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAsp	1260
AAATTAAACCTTTCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT LysLeuLysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysVal	1320
GGCGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGTCTGAG GlyGluProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGlu	1380
ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTCCCAAG ThrLysValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLys	1440
AGTGAGAGAAAGGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA SerGluArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLys	1500
GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCCAGCATCTTGAGTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA GlyPheSerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArg	1560
AAGACCTCTTACATTGTTTCAAGTCATGGCCAGCACCAGTGCTGGGGGAACCAACGGGACC LysThrSerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThr	1620
AGCATAAATTTCAAGACATTGTCATTACAAATTGACTCATCTGTGTTGGCCCACCGTTC SerIleAsnPheLysThrLeuSerPheThrAsn***	1680
CCAACCCTGCTGAAAGTAGTATAGCCACATGGCATGGAGATGATTTCAAGGATAAGCTAA	1740
ACCTGAAGGAGTCTGATGACTCTGTGAACACAGAAGACAGGATCTTAAACCATGTTCCA	1800
CCCCAGTGACAAGTTGGTGATTGACAAGTTGGTGGTGAACCTTGGGAATGTTCTGCAAG	1860

18 / 37

図 18

AAATTTTCACAGATGAAGCCAGAACGGGTCAGGAAAACAATTTAGGAGGGGAAAAGAATG	1920
GGTATGTGACCTGCCCCCTCAGGCCTGATTGTCCCCTGGGGAAAAGTTTGGAGAGCTCC	1980
CAGTTTCACCTGAGATTCCGCCCAGAAAATCCCAATACCTACGTTGAGGATGCCAGAGG	2040
GGACCCGCCCAGAAGCCAAAGAGCAGCTTCTCTTTTCTGGTCAAAGTTTAGTACCAGATC	2100
ATCTGTGTGAGGAAGGAGCCCCAAATCCATATTTGAAAAATTCAGTGACAGCCAGGGAAT	2160
TTCTTGTGTCTGAAAACTTCCAGAGCACACCAAGGGAGAAGTCTAAATGCGACCATAGC	2220
ATGAGACCCTCGGGGCCTCAGTGTGGATGGCCCTTGCCAGAGAAGATGTCAAGACTCGGC	2280
ACGCAGCGCTTGCTTGGCCCTGCCACATCCTGCCTAGGTTAAAGTTTCCCCTGCCCCCTG	2340
AGCTGCCAGTTGAACTTGGTCGGCAAAGATGCGACCTTGACTGGGAAGAAGGGATGGTG	2400
ATAAGCCCGAGTTTGTAAAGGAACAGCAGTCTCTTTTCGTTTGTTCAGATACCAAGCTC	2460
TCACCGAGGCCTCCTGACAGATTGACTTTGAAGGAAGGGCCCAGGTTCTGAGCCCAAAGG	2520
ACCCCAAGGGTGGACATATCTGGCCTCCCAGGAATTGGGTCATGGTCCCAGCCTTGCTG	2580
GGGCTGAGCCTCAGAGTTCCAGAAGGCCTTCCCTGCTGCCAGAGGACAGTTGTTTGT	2640
GGCTCTTGGGTGGTCTGGTGGGAGCCTGGGCTCTGGTCTTCCCCTACAAGGTAGCCCTGA	2700
AGCCTTCTCTCTCCCATAGTTGGGGCTGGAGGTGGAGTGGACCTTCCTAAGGGGTGT	2760
CTGAGGCTCCTCACATCCTCTTAGATCTCAAGTGCCTGTAGCAACACCGCACCTGAGAAT	2820
CCTCACCCCCAATTTAGACTGCATTGACTACTAAAAA	2858

19 / 37

図 19

配列名: NR10.8

翻訳位置: 7 - 1653;

遺伝コード: ユニバーサル

CTGGGAATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAATGTCCG METCysIleArgGlnLeuLysPhePheThrThrAlaCysValCysGluCysPro	60
CAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACCTGGGCA GlnAsnIleLeuSerProGlnProSerCysValAsnLeuGlyMETMETTrpThrTrpAla	120
CTGTGGATGCTCCCCTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAGCCTGAG LeuTrpMETLeuProSerLeuCysLysPheSerLeuAlaAlaLeuProAlaLysProGlu	180
AACATTTCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACTTGGAGTCCAGGAAAG AsnIleSerCysValTyrTyrTyrArgLysAsnLeuThrCysThrTrpSerProGlyLys	240
GAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAACATGAT GluThrSerTyrThrGlnTyrThrValLysArgThrTyrAlaPheGlyGluLysHisAsp	300
AATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAAATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTCTCTCCA AsnCysThrThrAsnSerSerThrSerGluAsnArgAlaSerCysSerPhePheLeuPro	360
AGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTGAGGTGGAAGCTGAAAATGGAGATGGTGTA ArgIleThrIleProAspAsnTyrThrIleGluValGluAlaGluAsnGlyAspGlyVal	420
ATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAAACTGAACCACCTAAG IleLysSerHisMETThrTyrTrpArgLeuGluAsnIleAlaLysThrGluProProLys	480
ATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGGATAAAG IlePheArgValLysProValLeuGlyIleLysArgMETIleGlnIleGluTrpIleLys	540
CCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAATACACACTTCGATTTCAGGACAGTCAAC ProGluLeuAlaProValSerSerAspLeuLysTyrThrLeuArgPheArgThrValAsn	600
AGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAAACGTAC SerThrSerTrpMETGluValAsnPheAlaLysAsnArgLysAspLysAsnGlnThrTyr	660
AACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCGGTCAAG AsnLeuThrGlyLeuGlnProPheThrGluTyrValIleAlaLeuArgCysAlaValLys	720
GAGTCAAAGTTCTGGAGTGACTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAAGAAGCT GluSerLysPheTrpSerAspTrpSerGlnGluLysMETGlyMETThrGluGluGluAla	780
CCATGTGGCCTGGAAGTGTGGAGAGTCCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGAAGGCCA ProCysGlyLeuGluLeuTrpArgValLeuLysProAlaGluAlaAspGlyArgArgPro	840

20 / 37

20

GTGCGGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCCTAGAGAAAACACTTGGCTAC ValArgLeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrLeuGlyTyr	900
AACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACTACTAAC AsnIleTrpTyrTyrProGluSerAsnThrAsnLeuThrGluThrMETAsnThrThrAsn	960
CAGCAGCTTGAAGTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTCTTATAAT GlnGlnLeuGluLeuHisLeuGlyGlyGluSerPheTrpValSerMETIleSerTyrAsn	1020
TCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAATCATT SerLeuGlyLysSerProValAlaThrLeuArgIleProAlaIleGlnGluLysSerPhe	1080
CAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAGTGGCAA GlnCysIleGluValMETGlnAlaCysValAlaGluAspGlnLeuValValLysTrpGln	1140
AGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGACTCAGAG SerSerAlaLeuAspValAsnThrTrpMETIleGluTrpPheProAspValAspSerGlu	1200
CCCACCACCTTTCTGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACCTGGACGATCCAGCAAGAT ProThrThrLeuSerTrpGluSerValSerGlnAlaThrAsnTrpThrIleGlnGlnAsp	1260
AAATTAAACCTTTCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGACAAAGTT LysLeuLysProPheTrpCysTyrAsnIleSerValTyrProMETLeuHisAspLysVal	1320
GGCGAGCCATATTCATCCAGGCTTATGCCAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGTCCTGAG GlyGluProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyValProSerGluGlyProGlu	1380
ACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATTCCCAAG ThrLysValGluAsnIleGlyValLysThrValThrIleThrTrpLysGluIleProLys	1440
AGTGAGAGAAAGGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAAA SerGluArgLysGlyIleIleCysAsnTyrThrIlePheTyrGlnAlaGluGlyGlyLys	1500
GGATTCTCCAAGACAGTCAATTCCAGCATCTTGACGTACGGCCTGGAGTCCCTGAAACGA GlyPheSerLysThrValAsnSerSerIleLeuGlnTyrGlyLeuGluSerLeuLysArg	1560
AAGACCTCTTACATTGTTTCAAGTCAATGAGGTCATGGCCAGCACCAGTGTGGGGGAACCAACGGGACC LysThrSerTyrIleValGlnValMETAlaSerThrSerAlaGlyGlyThrAsnGlyThr	1620
AGCATAAATTTCAAGACATTGTCATTGAGATAAGCTAAACCTGAAGGAGTCTGATGACTC SerIleAsnPheLysThrLeuSerPheArg***	1680
TGTGAACACAGAAGACAGGATCTTAAACCATGTTCCACCCCCAGTGACAAGTTGGTGAT	1740
TGACAAGTTGGTGGTGAAGTTTGGGAATGTTCTGCAAGAAATTTTCACAGATGAAGCCAG	1800
AACGGGTCAGGAAACAATTTAGGAGGGGAAAAGAATGGGTATGTGACCTGCCCTTCAG	1860



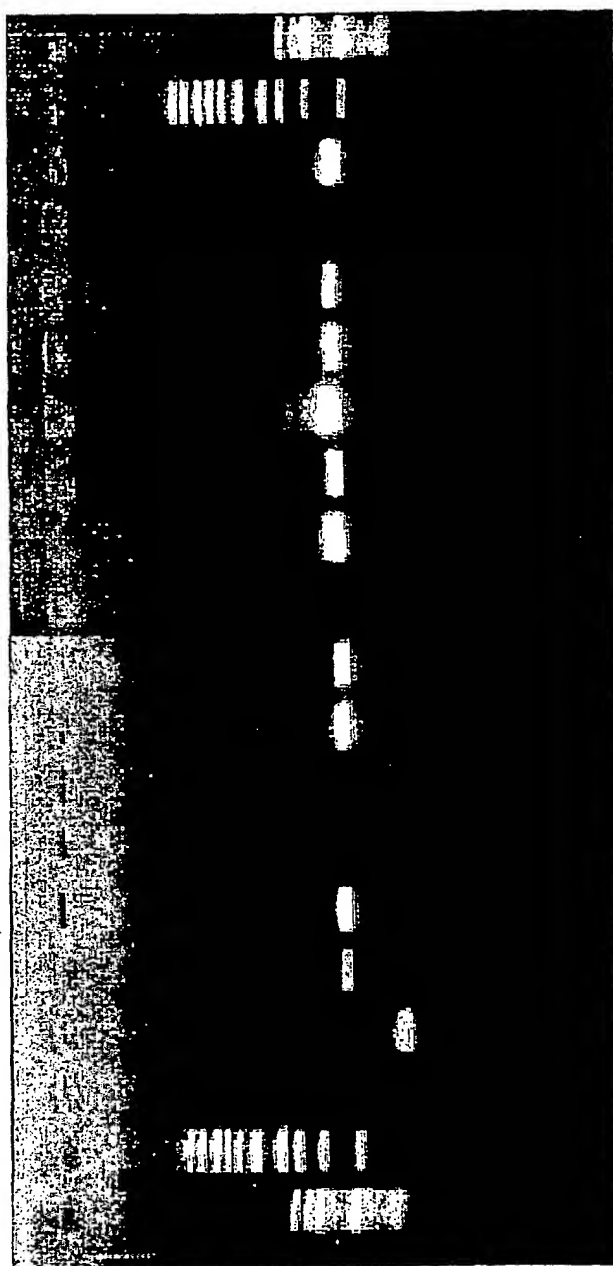
21 / 37

図 2 1

GCCTGATTGTCCCCTGGGGAAAAGTTTGTAGGAGCTCCCAGTTTCACCTGAGATTCCGCC	1920
CAGAAAATCCCAATACCTACGTTTCGAGGATGCCAGAGGGGACCCGCCCAGAAGCCAAAGA	1980
GCAGCTTCTCTTTTCTGGTCAAAGTTTAGTACCAGATCATCTGTGTGAGGAAGGAGCCCC	2040
AAATCCATATTTGAAAAATTCAGTGACAGCCAGGGAATTTCTGTGTCTGAAAACTTCC	2100
AGAGCACACCAAGGGAGAAGTCTAAATGCGACCATAGCATGAGACCCTCGGGGCCCTCAGT	2160
GTGGATGGCCCTTGCCAGAGAAGATGTCAAGACTCGGCACGCAGCGCTTGCTTGGCCCTG	2220
CCACATCCTGCCTAGGTTAAAGTTTCCCCTGCCCCCTTGAGCTGCCAGTTGAACTTGGTCG	2280
GCAAAGATGCGACCTTGACTGGGAAGAAGGGATGGTGATAAGCCCGAGTTTTGTAAAGG	2340
AACAGCAGTCTCTTTTCGTTTGTTCAGATACCAAGCTCTCACCGAGGCCCTCCTGACAGAT	2400
TGACTTTGAAGGAAGGGCCAGGTTCTGAGCCCAAAGGACCCCCAGGGTGGACATATCTG	2460
GCCTCCCAGGAATTGGGTCATGGTCCCAGCCTTTGCTGGGGCTGAGCCTCAGAGTTCCAG	2520
AAGGCCTTTCCCTGCTGCCAGAGGACAGTTGTTTTGTTGGCTCTTGGTGGTCTGGTGGG	2580
AGCCTGGGCTCTGGTCTTCCCCTACAAGGTAGCCCTGAAGCCTTCCTCTCTCCCATAGT	2640
TGGGGCTGGAGGTGGAGTGGACCTTCCTAAGGGGTTGTCTGAGGCTCCTCACATCCTCTT	2700
AGATCTCAAGTGCCTGTAGCAACACCGCACCTGAGAATCCTCACCCCAATTTAGACTGC	2760
ATTGACTACTAAAAAA	2776

22/37

図 22

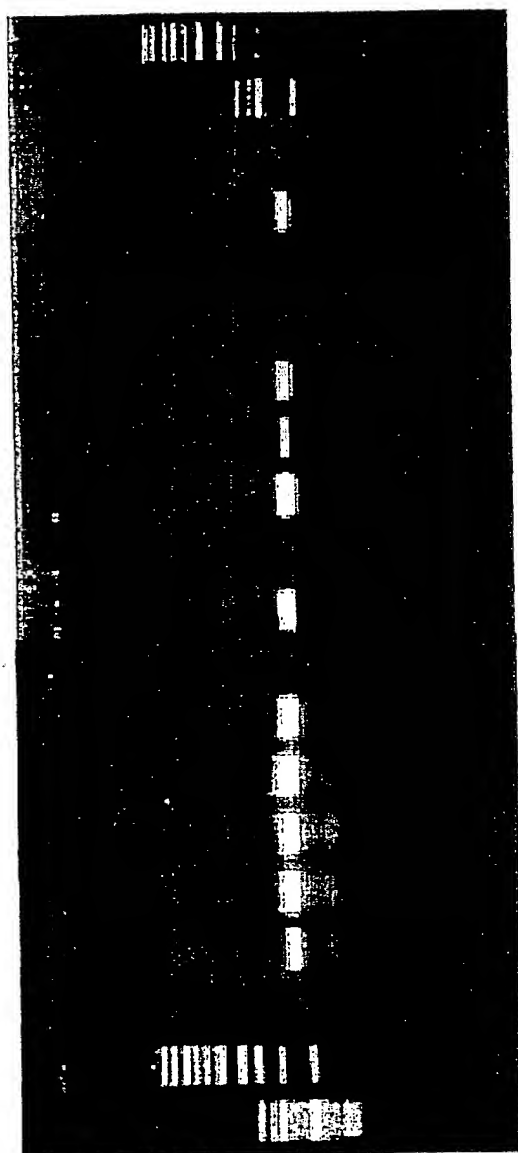


末梢血白血球  
大腸  
小腸  
卵巢  
精巢  
前立腺  
胸腺  
脾臓  
膵臓  
腎臓  
骨格筋  
肝臓  
肺  
胎盤  
脳  
心臓

↑  
NR10

23 / 37

図 23



CD19+ B細胞 (活性化)  
CD19+ B細胞 (休止)  
CD8+ T細胞 (活性化)  
CD8+ T細胞 (休止)  
CD4+ T細胞 (活性化)  
CD4+ T細胞 (休止)  
CD14+ 単球 (休止)  
単核球細胞 (活性化)  
単核球細胞 (休止)  
扁桃  
胎児肝臓  
骨髓  
末梢血白血球  
胸腺  
リンパ節  
脾臓

↑  
NR10

24 / 37

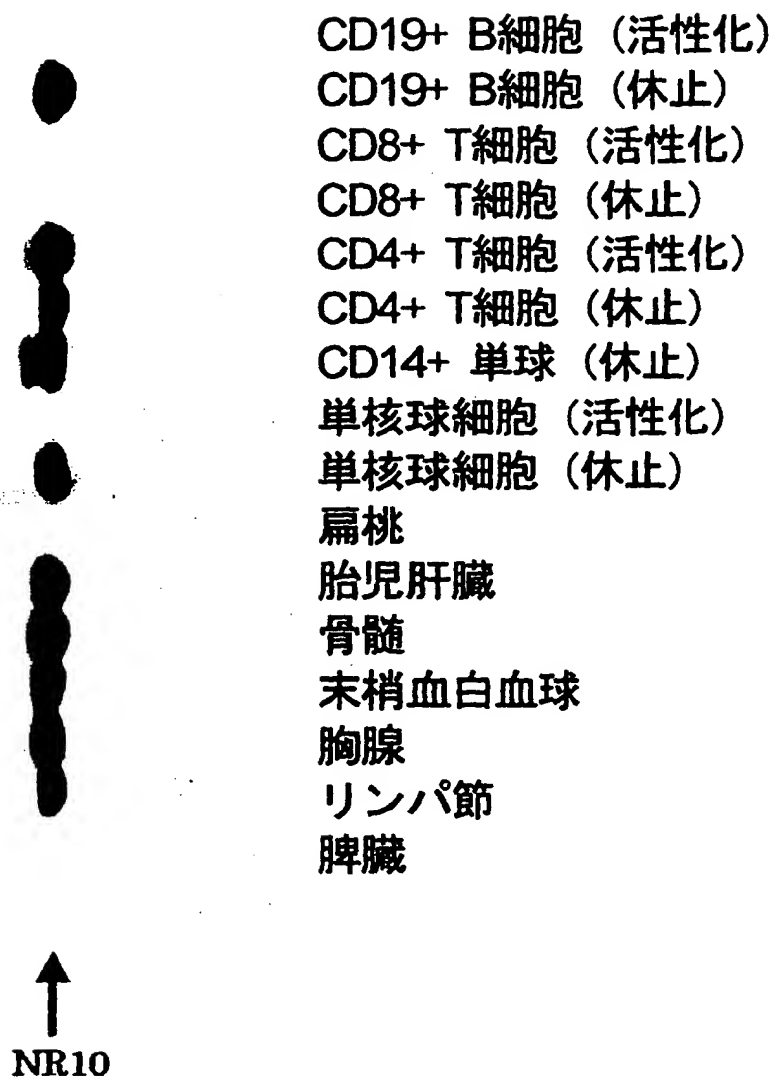
図 24

末梢血白血球  
大腸  
小腸  
卵巢  
精巢  
前立腺  
胸腺  
脾臓  
膵臓  
腎臓  
骨格筋  
肝臓  
肺  
胎盤  
脳  
心臓

↑  
NR10

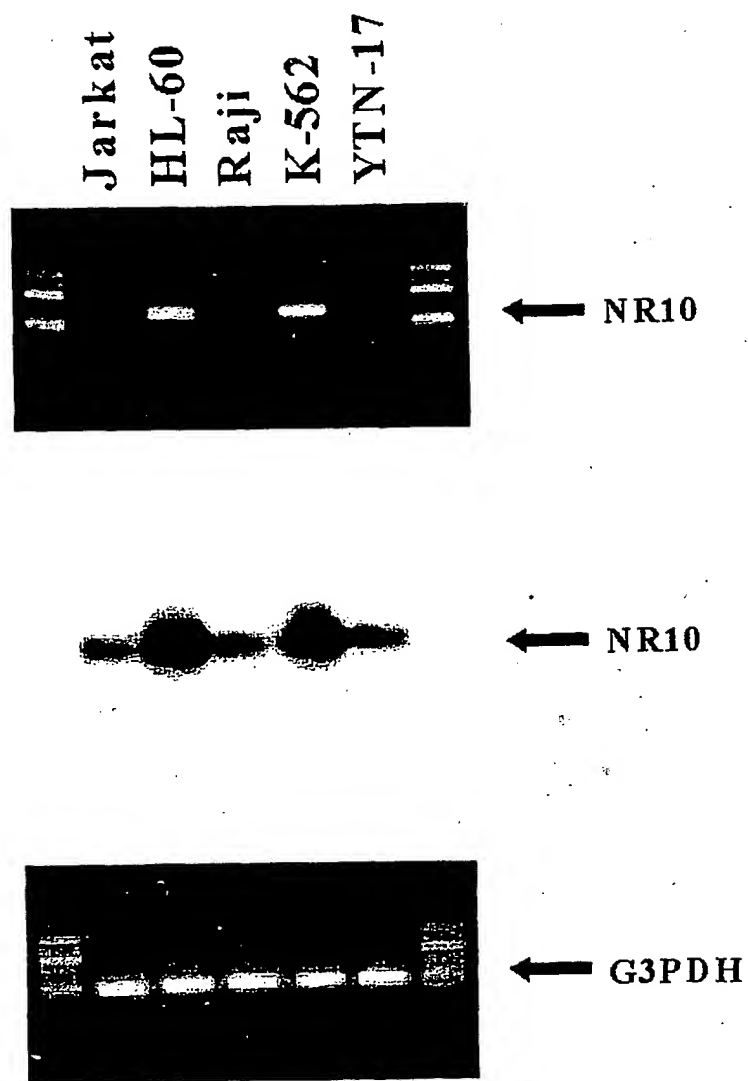
25 / 37

図 25



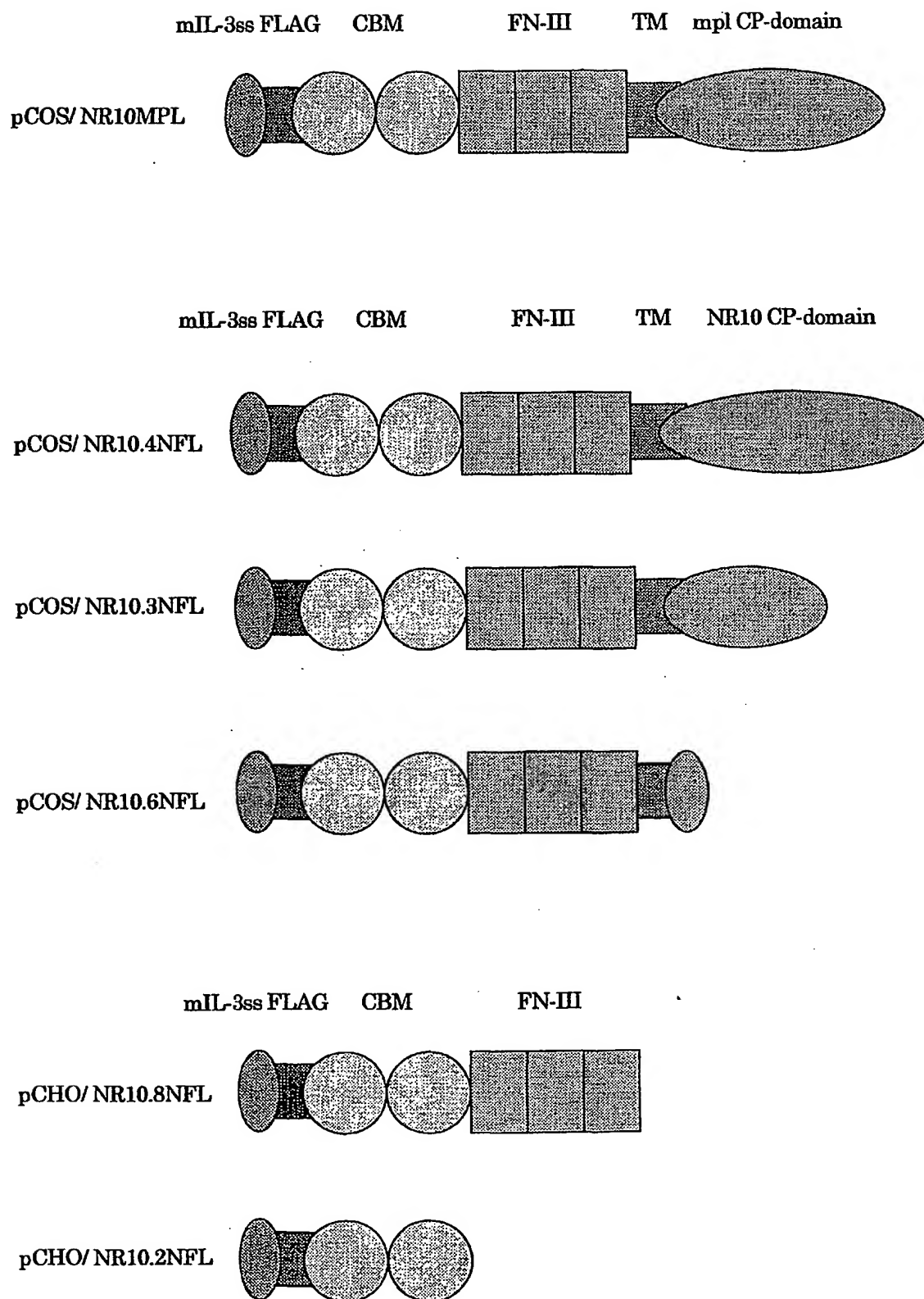
26 / 37

図 26



27 / 37

図 27



28 / 37

図 28

配列名: Az618234

配列サイズ: 175

配列位置: 175 - 1

翻訳位置: 173 - 93;

遺伝コード: ユニバーサル

175      CATGCTATAATATATCAGTGTATCCAGTGTGGCACACCGAGTTGGAGAGCCGTATTCAA  
         CysTyrAsnIleSerValTyrProValLeuAlaHisArgValGlyGluProTyrSerIle

115      TCCAAGCTTATGCCAAGAAGGAAGTATGTGTGGCCCAACTGTGGGGGAAGGGAAATAGG  
         GlnAlaTyrAlaLysGluGly

55        CTATTACGAGTTCAGATGCAGGGCTGTCTCAAGGCTCATTTCTAAAACATGCACC



29 / 37

図 29

ヒト NR10.4:	425	CYNISVYPMLHDKVGEPYSIQAYAKEG	451	(アミノ酸位置)
		CYNISVYP+L +VGEPYSIQAYAKEG		
Gss-AZ618234:	173	CYNISVYPVLAHRVGEPYSIQAYAKEG	93	(塩基位置)

30 / 37

図 30

配列名: mNR10Balb-c  
 配列サイズ: 3590  
 配列位置: 1 - 3590  
 翻訳位置: 331 - 2481;  
 遺伝コード: ユニバーサル

CGACTCTCCCTTTAAAGCTGAGTGGTGTAAAGAGAAGCAGACGATCACCTATTTAATTGTG	60
CCATTACAGTAAATGCAACTCATTCTCAGCGTCAGTGGAGCCACTGTCCGGCTCTTGG	120
AAGTCAAAGCTGAGCTCTTCTACACTCAGTGCACAATGCTGAATTAATCCAAGAAATCCA	180
GCTGTGGCTGTCTCAGTTTCTAGAAAGTCACTCTCTCCAAGTGTGACTGCTCCAAGTTTG	240
CCTCCGGGTGGGCTGTATGGTGTGTGAACATTTAAAGCTTCTTTTAAACCTTCATGAA	300
TAACAGCCTCTGGGTGTGAACGCTGGAATAATGTGGACCTTGGCACTGTGGGCATTCTCT	360
METTrpThrLeuAlaLeuTrpAlaPheSer	
TTCTCTGCAAAATTCAGCCTGGCAGTCCTGCCGACTAAGCCAGAGAACATTTCTGCGTC	420
PheLeuCysLysPheSerLeuAlaValLeuProThrLysProGluAsnIleSerCysVal	
TTTTACTTCGACAGAAATCTGACTTGCACTTGGAGACCAGAGAAGGAAACCAATGATACC	480
PheTyrPheAspArgAsnLeuThrCysThrTrpArgProGluLysGluThrAsnAspThr	
AGCTACATTGTGACTTTGACTTACTCCTATGGAAAAAGCAATTATAGTGACAATGCTACA	540
SerTyrIleValThrLeuThrTyrSerTyrGlyLysSerAsnTyrSerAspAsnAlaThr	
GAGGCTTCATATTCTTTTCCCGTTCCTGTGCAATGCCCCCAGACATCTGCAGTGTGAA	600
GluAlaSerTyrSerPheProArgSerCysAlaMETProProAspIleCysSerValGlu	
GTACAAGCTCAAAATGGAGATGGTAAAGTTAAATCTGACATCACATATTGGCATTTAATC	660
ValGlnAlaGlnAsnGlyAspGlyLysValLysSerAspIleThrTyrTrpHisLeuIle	
TCCATAGCAAAAACCGAACCACCTATAATTTTAAGTGTGAATCCAATTTGTAATAGAATG	720
SerIleAlaLysThrGluProProIleIleLeuSerValAsnProIleCysAsnArgMET	
TTCCAGATACAATGGAAACCGCGTGAAAAGACTCGTGGGTTTCCTTTAGTATGCATGCTT	780
PheGlnIleGlnTrpLysProArgGluLysThrArgGlyPheProLeuValCysMETLeu	
CGGTTCAGAACTGTCAACAGTAGCCGCTGGACGGAAGTCAATTTTGAAAAGTGTAAACAG	840
ArgPheArgThrValAsnSerSerArgTrpThrGluValAsnPheGluAsnCysLysGln	
GTCTGCAACCTCAGAGACTTCAGGCTTTACAGAATATGTCCTGGCTCTACGATTCAGG	900
ValCysAsnLeuThrGlyLeuGlnAlaPheThrGluTyrValLeuAlaLeuArgPheArg	
TTCAATGACTCAAGATATTGGAGCAAGTGGAGCAAAGAAGAAACCAGAGTGACTATGGAG	960
PheAsnAspSerArgTyrTrpSerLysTrpSerLysGluGluThrArgValThrMETGlu	
GAAGTTCCACATGTCCTGGACCTGTGGAGAATTCTGGAACCAGCAGACATGAACGGAGAC	1020
GluValProHisValLeuAspLeuTrpArgIleLeuGluProAlaAspMETAsnGlyAsp	

31 / 37

図 3 1

AGGAAGGTGCGATTGCTGTGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCGTCTTGGAGAAAACATTT ArgLysValArgLeuLeuTrpLysLysAlaArgGlyAlaProValLeuGluLysThrPhe	1080
GGCTACCACATACAGTACTTTGCAGAGAACAGCACTAACCTCACAGAGATAAACAAACATC GlyTyrHisIleGlnTyrPheAlaGluAsnSerThrAsnLeuThrGluIleAsnAsnIle	1140
ACCACCCAGCAGTATGAACTGCTTCTGATGAGCCAGGCACACTCTGTGTCCGTGACTTCT ThrThrGlnGlnTyrGluLeuLeuLeuMETSerGlnAlaHisSerValSerValThrSer	1200
TTTAATTCTCTTGGCAAGTCCCAAGAGACCATCCTGAGGATCCCAGATGTCCATGAGAAG PheAsnSerLeuGlyLysSerGlnGluThrIleLeuArgIleProAspValHisGluLys	1260
ACCTTCCAGTACATTAAGAGCATGCAGGCCTACATAGCCGAGCCCCTGTTGGTGGTGAAC ThrPheGlnTyrIleLysSerMETGlnAlaTyrIleAlaGluProLeuLeuValValAsn	1320
TGGCAAAGCTCCATTCCCTGCGGTGGACACTTGGATAGTGGAGTGGCTCCCAGAAGCTGCC TrpGlnSerSerIleProAlaValAspThrTrpIleValGluTrpLeuProGluAlaAla	1380
ATGTCGAAGTTCCTGCCCTTTCTGGAATCTGTGTCTCAGGTCACGAAGTGGACCATC METSerLysPheProAlaLeuSerTrpGluSerValSerGlnValThrAsnTrpThrIle	1440
GAGCAAGATAAACTAAACCTTTCACATGCTATAATATATCAGTGTATCCAGTGTGGGA GluGlnAspLysLeuLysProPheThrCysTyrAsnIleSerValTyrProValLeuGly	1500
CACCGAGTTGGAGAGCCGTATTCAATCCAAGCTTATGCCAAAGAAGGAAGTCCATTAAAA HisArgValGlyGluProTyrSerIleGlnAlaTyrAlaLysGluGlyThrProLeuLys	1560
GGTCCTGAGACCAGGGTGGAGAACATCGGTCTGAGGACAGCCACGATCACATGGAAGGAG GlyProGluThrArgValGluAsnIleGlyLeuArgThrAlaThrIleThrTrpLysGlu	1620
ATTCCTAAGAGTGCTAGGAATGGATTATCAACAATTACACTGTATTTTACCAAGCTGAA IleProLysSerAlaArgAsnGlyPheIleAsnAsnTyrThrValPheTyrGlnAlaGlu	1680
GGTGGAAAAGAACTCTCCAAGACTGTTAACTCTCATGCCCTGCAGTGTGACCTGGAGTCT GlyGlyLysGluLeuSerLysThrValAsnSerHisAlaLeuGlnCysAspLeuGluSer	1740
CTGACACGAAGGACCTCTTATACTGTTTGGGTCATGGCCAGCACCAGAGCTGGAGGTACC LeuThrArgArgThrSerTyrThrValTrpValMETAlaSerThrArgAlaGlyGlyThr	1800
AACGGGGTGAGAATAAACTTCAAGACATTGTCAATCAGTGTGTTGAAATTGTCCTTCTA AsnGlyValArgIleAsnPheLysThrLeuSerIleSerValPheGluIleValLeuLeu	1860
ACATCTCTAGTTGGAGGAGGCCTTCTTCTACTTAGCATCAAAACAGTGACTTTTGGCCTC ThrSerLeuValGlyGlyGlyLeuLeuLeuLeuSerIleLysThrValThrPheGlyLeu	1920
AGAAAGCCAAACCGTTGACTCCCCTGTGTTGTCCTGATGTTCCCAACCCTGCTGAAAGT ArgLysProAsnArgLeuThrProLeuCysCysProAspValProAsnProAlaGluSer	1980

32 / 37

図 3 2

AGTTTAGCCACATGGCTCGGAGATGGTTTCAAGAAGTCAAATATGAAGGAGACTGGAAAC SerLeuAlaThrTrpLeuGlyAspGlyPheLysLysSerAsnMETLysGluThrGlyAsn	2040
TCTGGGAACACAGAAGACGTGGTCCTAAACCATGTCCCGTCCCCGCGGATCTCATTGAC SerGlyAsnThrGluAspValValLeuLysProCysProValProAlaAspLeuIleAsp	2100
AAGCTGGTAGTGAAC TTTGAGAATTTTCTGGAAGTAGTTTTGACAGAGGAAGCTGGAAAG LysLeuValValAsnPheGluAsnPheLeuGluValValLeuThrGluGluAlaGlyLys	2160
GGTCAGGCGAGCATT TTTGGGAGGAGAAGCGAATGAGTATGTGACCTCCCCGTCTAGGCCC GlyGlnAlaSerIleLeuGlyGlyGluAlaAsnGluTyrValThrSerProSerArgPro	2220
GACGGTCCCCCAGGGAAAAGTTTTAAAGAGCCTTCCATTTTAACTGAGGTTGCTTCTGAA AspGlyProProGlyLysSerPheLysGluProSerIleLeuThrGluValAlaSerGlu	2280
GACTCCACAGCACGTGTCCAGAATGGCGGACGAGGCGTACTCAGAATTGGCCAGGCAG AspSerHisSerThrCysSerArgMETAlaAspGluAlaTyrSerGluLeuAlaArgGln	2340
CCTTCGTCTTCCTGTCAGAGTCCAGGGCTATCGCCTCCCCGTGAAGACCAAGCTCAGAAT ProSerSerSerCysGlnSerProGlyLeuSerProProArgGluAspGlnAlaGlnAsn	2400
CCGTATTTGAAAAATTCAGTGACAACCAGGGAATTTCTTGTGCATGAGAATATCCCAGAG ProTyrLeuLysAsnSerValThrThrArgGluPheLeuValHisGluAsnIleProGlu	2460
CACAGCAAAGGAGAAGTCTGAGTGCTGCTATGGCATGAAGTCCTCAGAAACTGAGTGGAT HisSerLysGlyGluVal***	2520
CTCTTCCCTAGAAAAGACACCGAGACTTCCAGAAACCGCCTTTGACCCCTCCCTGTTTCAG	2580
TTGGCTGCTGCGCTGCCGGGAAATTGGTGACACAGATGTGGACTTAGGCCAGGAGGAATG	2640
GAGTCCTTTACAGGGCAAAGGAAGTTACTTTCTCCTGTGTGCTCTCACAGAGGCCCTTG	2700
AAATGATGACCTCAAGAGAAGGGCCAAGCTTCGGGGCTTAAAGGACGCACCCAGGTGGAT	2760
GTGTCAGATCTTATCCCAGGAACCAAGCTGTCTGCGCCATTGCTGAAGCTACCCTCAGGG	2820
TCCAGGACAGCTGTCTTGTGGCACTTGACTCTGGCAGGAACCTGATCTCTACTTTTCTT	2880
CTCCCTGTCTCCGGACACTTTCTCTCCTTCATGCAGAGACCAGGACTAGAGCGGATTCTT	2940
CATGGTTTGCCAGGCTCCTCAGTCCTTGCTCGGGCTCAGGATCTTCAACAATGCCCTTTC	3000
TGGGACACTCCATCATCCACTTATATTTATTTTTTGAACATTGTGGATTGAACCCAGGG	3060
ACTTGTTTATGCGCGGTAAGTGTGCTACCCATCTCGCTCACCCCAAGTTTATTACTCATT	3120
GACTGCTGCTAAATCAAGAACTCCAGAAACCTCCAGTAAGACACTGCCATGGGCTGTGG	3180
GCTAGGTAGCAGGTCAGCCTGCTTTGTAGGCCATTTCTCTGTCTGTGCTATACCTGGT	3240
AGAAGAAGGCACCAAACAGGTGCTCGGTGGCTTTTGTTTCAGAGACACATACTGGGGCCC	3300
AGGGGTGCTTTCTGAGCAGACCCTGATAGGGCCTCTTCCAGTCACCCTGAGTGAGGCCT	3360
GGTGAGAGGCAGCACTTAGCAACCATATTTCTGCCTTATGAGGACTTCTGCCCTTGCT	3420
GTAGCCAAGCACAGAGCTTGTGACAAGAAGGCGTCTTTGGCAGAAGTGCCCATCACGGGA	3480
TCTATTTGCTTAGGCTTGGGGAAGTGC GCGGCTTGTACACAGTGGGCCACCCTCTGGCCC	3540
CTTTGTCTTGCTCTCAAGCCTGGGAAGTGACTTTAAAAAAAAAAAAAAAAA	3590

33 / 37

図 3 3

配列名: mNR10C57BL-6	
配列サイズ: 3680	
配列位置: 1 - 3680	
翻訳位置: 421 - 2571;	
遺伝コード: ユニバーサル	
TTAGTGCCGTTCTGTGATCAGCCTGGACTTCCCGAATATAAACTTGAACTTGAGTGGTT	60
CTCTTGAGTTGTTTATGGCCTCTCAGATGACGACTCTCCCTTTAAAGCTGAGTGGTGTAA	120
GAGAAGCAGACGATCACCTATTTAATTGTGCCATTACAGTAAATGCAACTCATTTCTCAG	180
CGTCAGTGGAAGCCACTGTCCGGCTCTTGGAAGTCAAAGCTGAGCTCTTCTACACTCAGT	240
GCACAATGCTGAATTAATCCAAGAAATCCAGCTGTGGCTGTCTCAGTTTCTAGAAAGTCA	300
CTCTCTCCAACCTGTGACTGCTCCAACCTTTGCCTCCGGGTGGGCTGTATGGTGTGTGAAC	360
CATTTAAAGCTTCTTTTAAACCTTCATGAATAACAGCCTCTGGGTGTGAACGCTGGAATA	420
ATGTGGACCTTGGCACTGTGGGCATTCTCTTTCCTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGTCCTG	480
METTrpThrLeuAlaLeuTrpAlaPheSerPheLeuCysLysPheSerLeuAlaValLeu	
CCGACTAAGCCAGAGAACATTTCTGCGTCTTTTACTTCGACAGAAATCTGACTTGCCT	540
ProThrLysProGluAsnIleSerCysValPheTyrPheAspArgAsnLeuThrCysThr	
TGGAGACCAGAGAAGGAAACCAATGATACCAGCTACATTGTGACTTTGACTTACTCCTAT	600
TrpArgProGluLysGluThrAsnAspThrSerTyrIleValThrLeuThrTyrSerTyr	
GGAAAAAGCAATTATAGTGACAATGCTACAGAGGCTTCATATTCTTTTCCCCGTTCTGT	660
GlyLysSerAsnTyrSerAspAsnAlaThrGluAlaSerTyrSerPheProArgSerCys	
GCAATGCCCCCAGACATCTGCAGTGTTGAAGTACAAGCTCAAAATGGAGATGGTAAAGTT	720
AlaMETProProAspIleCysSerValGluValGlnAlaGlnAsnGlyAspGlyLysVal	
AAATCTGACATCACATATTGGCATTTAATCTCCATAGCAAAAACCGAACCTATAATT	780
LysSerAspIleThrTyrTrpHisLeuIleSerIleAlaLysThrGluProProIleIle	
TTAAGTGTGAATCCAATTTGTAATAGAATGTTCCAGATACAATGGAAACCGCGTGAAAAG	840
LeuSerValAsnProIleCysAsnArgMETPheGlnIleGlnTrpLysProArgGluLys	
ACTCGTGGGTTTCCTTTAGTATGCATGCTTCGGTTCAGAACTGTCAACAGTAGCCGCTGG	900
ThrArgGlyPheProLeuValCysMETLeuArgPheArgThrValAsnSerSerArgTrp	
ACGGAAGTCAATTTTGAAAACCTGTAAACAGGTCTGCAACCTCACAGGACTTCAGGCTTTC	960
ThrGluValAsnPheGluAsnCysLysGlnValCysAsnLeuThrGlyLeuGlnAlaPhe	
ACAGAATATGTCCTGGCTCTACGATTCAAGTTCAATGACTCAAGATATTGGAGCAAGTGG	1020
ThrGluTyrValLeuAlaLeuArgPheArgPheAsnAspSerArgTyrTrpSerLysTrp	
AGCAAAGAAGAAACCAGAGTGACTATGGAGGAAGTTCCACATGTCCTGGACCTGTGGAGA	1080
SerLysGluGluThrArgValThrMETGluGluValProHisValLeuAspLeuTrpArg	
ATTCTGGAACCAGCAGACATGAACGGAGACAGGAAGGTGCGATTGTTGTGGAAGAAGGCA	1140
IleLeuGluProAlaAspMETAsnGlyAspArgLysValArgLeuLeuTrpLysLysAla	

3 4 / 3 7

図 3 4

AGAGGAGCCCCGTCTTGGAGAAAACATTGGCTACCACATACAGTACTTTGCAGAGAAC ArgGlyAlaProValLeuGluLysThrPheGlyTyrHisIleGlnTyrPheAlaGluAsn	1200
AGCACTAACCTCACAGAGATAAACACATCACCACCCAGCAGTATGAAGTCTTCTGATG SerThrAsnLeuThrGluIleAsnAsnIleThrThrGlnGlnTyrGluLeuLeuLeuMET	1260
AGCCAGGCACACTCTGTGTCCGTGACTTCTTTTAATTCTCTTGGCAAGTCCCAAGAGGCC SerGlnAlaHisSerValSerValThrSerPheAsnSerLeuGlyLysSerGlnGluAla	1320
ATCCTGAGGATCCCAGATGTCCATGAGAAGACCTTCCAGTACATTAAGAGCATGAAGGCC IleLeuArgIleProAspValHisGluLysThrPheGlnTyrIleLysSerMETLysAla	1380
TACATAGCCGAGCCCCTGTTGGTGGTGAAGTGGCAAAGCTCCATTCCTGCGGTGGACACT TyrIleAlaGluProLeuLeuValValAsnTrpGlnSerSerIleProAlaValAspThr	1440
TGGATAGTGGAGTGGCTCCCAGAAGCTGCCATGTGCAAGTTCCTGCCCTTTCTGGGAA TrpIleValGluTrpLeuProGluAlaAlaMETSerLysPheProAlaLeuSerTrpGlu	1500
TCTGTGTCTCAGGTCACGAAGTGGACCATCGAGCAAGATAAACTAAAACCTTTCACATGC SerValSerGlnValThrAsnTrpThrIleGluGlnAspLysLeuLysProPheThrCys	1560
TATAATATATCAGTGTATCCAGTGTGGGACACCGAGTTGGAGAGCCGTATTCAATCCAA TyrAsnIleSerValTyrProValLeuGlyHisArgValGlyGluProTyrSerIleGln	1620
GCTTATGCCAAAGAAGGAAGTCCATTAAAAGGTCTGAGACCAGGGTGGAGAACATCGGT AlaTyrAlaLysGluGlyThrProLeuLysGlyProGluThrArgValGluAsnIleGly	1680
CTGAGGACAGCCACGATCACATGGAAGGAGATTCCTAAGAGTGCTAGGAATGGATTTATC LeuArgThrAlaThrIleThrTrpLysGluIleProLysSerAlaArgAsnGlyPheIle	1740
AACAATTACACTGTATTTTACCAAGCTGAAGGTGGAAGAAGTCTCCAAGACTGTTAAC AsnAsnTyrThrValPheTyrGlnAlaGluGlyGlyLysGluLeuSerLysThrValAsn	1800
TCTCATGCCCTGCAGTGTGACCTGGAGTCTCTGACACGAAGGACCTCTTATACTGTTTGG SerHisAlaLeuGlnCysAspLeuGluSerLeuThrArgArgThrSerTyrThrValTrp	1860
GTCATGGCCAGCACCAGAGCTGGAGGTACCAACGGGGTGAGAATAAACTTCAAGACATTG ValMETAlaSerThrArgAlaGlyGlyThrAsnGlyValArgIleAsnPheLysThrLeu	1920
TCAATCAGTGTGTTTGAAATTGTCCTTCTAACATCTCTAGTTGGAGGAGGCCTTCTTCTA SerIleSerValPheGluIleValLeuLeuThrSerLeuValGlyGlyGlyLeuLeuLeu	1980
CTTAGCATCAAAACAGTGACTTTTGGCCTCAGAAAGCCAAACCGGTTGACTCCCCTGTGT LeuSerIleLysThrValThrPheGlyLeuArgLysProAsnArgLeuThrProLeuCys	2040
TGTCCTGATGTTCCCAACCCTGCTGAAAGTAGTTTAGCCACATGGCTCGGAGATGGTTTC CysProAspValProAsnProAlaGluSerSerLeuAlaThrTrpLeuGlyAspGlyPhe	2100

35 / 37

図 35

AAGAAGTCAAATATGAAGGAGACTGGAACTCTGGGGACACAGAAGACGTGGTCCTAAAA	2160
LysLysSerAsnMETLysGluThrGlyAsnSerGlyAspThrGluAspValValLeuLys	
CCATGTCCCGTCCCCGCGGATCTCATTGACAAGCTGGTAGTGAACTTTGAGAATTTTCTG	2220
ProCysProValProAlaAspLeuIleAspLysLeuValValAsnPheGluAsnPheLeu	
GAAGTAGTTTTGACAGAGGAAGCTGGAAAGGGTCAGGCGAGCATTITGGGAGGAGAAGCG	2280
GluValValLeuThrGluGluAlaGlyLysGlyGlnAlaSerIleLeuGlyGlyGluAla	
AATGAGTATGTGACCTCCCCGTCTAGGCCCGACGGTCCCCCAGGGAAAAGTTTTAAAGAG	2340
AsnGluTyrValThrSerProSerArgProAspGlyProProGlyLysSerPheLysGlu	
CCCTCCGTTTTAACTGAGGTTGCTTCTGAAGACTCCCACAGCACGTGTTCCAGAATGGCG	2400
ProSerValLeuThrGluValAlaSerGluAspSerHisSerThrCysSerArgMETAla	
GACGAGGCGTACTCAGAATTGGCCAGGCAGCCTTCGTCTTCCTGTCAGAGTCCAGGGCTA	2460
AspGluAlaTyrSerGluLeuAlaArgGlnProSerSerSerCysGlnSerProGlyLeu	
TCGCCTCCCCGTGAAGACCAAGCTCAGAATCCATATTTGAAAAATTCAAGTGACAACCAGG	2520
SerProProArgGluAspGlnAlaGlnAsnProTyrLeuLysAsnSerValThrThrArg	
GAATTTCTTGTGCATGAGAATATCCCAGAGCACAGCAAAGGAGAAGTCTGAGTGCTGCTA	2580
GluPheLeuValHisGluAsnIleProGluHisSerLysGlyGluVal***	
TGGCATGAAGTCCTCAGAACTGAGTGGATCTCTTCCCTAGAAAAGACACCGAGACTTCC	2640
AGAAACCGCCTTTGACCCCTCCCTGTTCACTTGGCTGCTGCGCTGCCGGGAAATTGGTGA	2700
CACAGATGTGGACTTAGGCCAGGAAGAATGGAGTCCTTTACAGGGCAAAGGAAGTTACTT	2760
TCTCCTGTGTGCTCTCACAGAGGCCCTTGAAATGATGGCCTCAAGAGAAGGGCCAAGCT	2820
TCGGGGCTTAAAGGACGCGCCAGGTGGATGTGTCAGATCTTATCCCAGGAACCAAGCTG	2880
TCCTGGCTATTGCTGAAGCTACCCTCAGGCTCCAGGACAGCTGTCTTGTGGCACTTGAC	2940
TCTGGCAGGAACCTGATCTCTACTATTCTTCTCCCTGTCTCCGGACACTTCTCTCCTTC	3000
ATGCAGAGACCAGGACTAGAGCGGATTCCCTCATGGTATGCCAGGCTCCTCAGTCCTTGCT	3060
CGGGCTCAGGATCTTCAACAATGCCTTTTCTGGGACACTCCATCACCCTTATATTTAT	3120
TTTTTGAACATTGTGGATTGAACCCAGGGACTTGCTTATGCGCGGTAAGTGTGCTACCC	3180
ATCTCACTACCCCAAGTTTATTACGCATTGACTGCTGCTAAATCAAGAACTCCAGAAA	3240
CCTCCAGTAAGACACTGCCATGGGCTGTGGGCTAGGTAGCAGGTACGCTGCTTTGTAGG	3300
CCATTTCTCTGTCTTGTGCTATACCTGGTAGGAGAAGGCACCAAACAGGTGCTCGGTGG	3360
CTTTTGTTCAGAGACACATACTTGGGGCCCAGGGGTGCTTTCTGAGCAGACCCTGATAGG	3420
GCCTCTTCCCAGCCACCCTGAGTGAGGCCTGGTGAGAGGCAGCACTTAGCAACCATATTT	3480
CTGCCTTATGAGGACTTCTGCCCCTTGGCTGTAGCCAAGCACAGAGCTTGTGACAAGAAG	3540
GTGCCTTTGGCAGAAATGCCCATCACGGGATCTATTTGCTTAGGCTTGGGGAAGTGC	3600
GCTTGACACAGTGGGCCACCCTCTGGCCCCTTTGTCTTGTCTCAAGCCTGGGAAGTGA	3660
CTTTAAAAAAAAAAAAAAAAA	3680

36 / 37

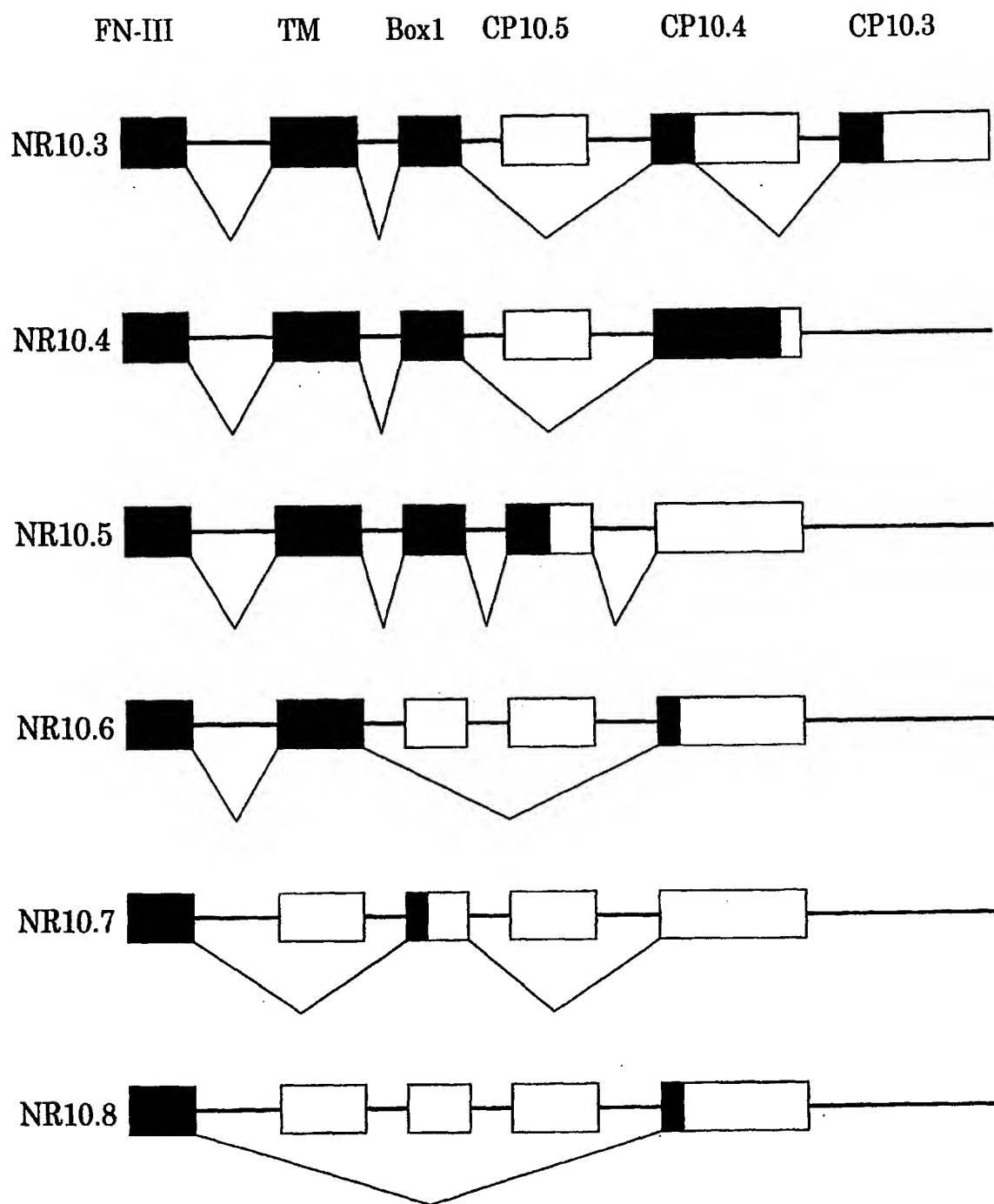
图 36

HNR10	1'	MCIRQLKFFT	TACVCECPQN	ILSPQPSCVN	LGMWYALW	MLPSECKES	AAEPAPEN
MNR10	1"				MWTLALW	AFSFECKES	AVLETKPEN
HNR10	61'	SCVYVYRKNL	TCTWSPGKET	SYTOYTVKRI	YAFGEKHDNC	TTNSSTSEN	ASCSEFLPRI
MNR10	28"	SCVFYFDRNL	TCTWRPEKET	NDTSYIMTL	YSYG—K—	—SNYSDNATE	ASYSEPRSCA
HNR10	121'	TIPDNYTIEV	EAENGDGVIK	SHMTYWRLEN	IAKTEPPKIF	RVKPVLGKR	MIQEWIKPE
MNR10	82"	MPPDICSVEV	QAQNGDGKVK	SDITYWHLIS	IAKTEPPIL	SVNPI—CNR	MFQIQH—KPR
HNR10	181'	LAPVSSDEKY	TERFRTVNST	SWMEVNEAKN	RKDKNOTYNL	TGLOPTEYV	IAERCVAKES
MNR10	139"	EKTRGFPLVC	MLRFRVNSS	RHTEVNE—	—ENCKOVCL	TGLOAFTEYV	LAERFRFND
HNR10	241'	KFWSDWSQEK	MGMTEEEAPC	GLELWRVLKP	AEADGRRPVR	LLWKKARGAP	VLEKTLGYNJ
MNR10	195"	RYWSKWSKEE	TRVIMEEVPH	VLELWRILEP	ADMNGDRKVR	LLWKKARGAP	VLEKTFGYHI
HNR10	301'	WYYPESNTNL	TETMNTINQQ	LEEHGGESF	WVSMISYNSI	GKSPVATLRI	PAIQEKSEQC
MNR10	255"	OYFAENSTNL	TEINNITTOQ	YEELMSQAH	SVSVTSFNSI	GKSQETLRI	PDVHEKTEQY
HNR10	361'	TEVMOACVAE	DQLVVKWQSS	ALDYNWMI	WFPDVS—SEP	TTLSWESVSQ	ATNWTLOODK
MNR10	315"	IKSMOAYIAE	PLLVVNWQSS	IPAVDTWIVE	WLPEAAMSKF	PALSWESVSQ	VFNWTEODK
HNR10	420'	LKPFWCYNIS	VYPMLHDKVG	EPYSIQAYAK	EGVPSEGPET	KVENIGVKTV	ITWKEIPKS
MNR10	375"	LKPFCTYNIS	VYPVLGHRVG	EPYSIQAYAK	EGTPLKGPEI	RVENIGLRTA	ITWKEIPKS
HNR10	480'	ERKGIICNYT	IFYQAEQGGK	FSKTVNSSIL	QYGLSESLKRK	TSYIVQVMAS	TSAGGTNGTS
MNR10	435"	ARNGFINNYT	VIFYQAEQKE	LSKTVNSHAL	QCDEESLTRR	TSYTVVVMAS	TRAGGTNGVR
HNR10	540'	INEKTLFSFSV	FETILITSLI	GGGLELILIL	TVAYGLKKPN	KETHLCWPTV	PNPAESSLAT
MNR10	495"	INEKTLISISV	FEIVLLTSLV	GGGLELLSIK	TVTFGLRKPN	RLTPLCCPDV	PNPAESSLAT
HNR10	600'	WHGDDFKDKL	NLKESSDSVN	TEDRIKPCPS	TPSDKLVIDK	LVVNEGNVLE	EIFTDEARTG
MNR10	555"	WLGDEK—KS	NMKETGNSGN	TEDVVLKPCP	VPAD—LIDK	LVVNFENFLE	VVLTEEAGKG
HNR10	660'	QENNLGGEKN	GYVTCFPRPD	CPLGKSFEEL	PVSPEIPPRK	SOYLRSRMPE	GTRPEAKEQL
MNR10	612"	QASILGGEAN	EYVTSRPRD	GPPGKSFEK	SILTEVASED	SHSTCSRMD	EAYSALAROP
HNR10	720'	LFSGQSLVPD	HLCEEGAPNP	YLKNSVTARE	FLVSEKLPEH	TKGEV	
MNR10	672"	SSSCQSPGLS	PPREDOAONP	YLKNSVTIRE	FLVHENIREH	SKGEV	



37 / 37

図 37



SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> NR10 SPLICING VARINATS

<130> C2-A0101P

<140>

<141>

<150> JP 2001-087298

<151> 2001-03-26

<160> 34

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 4315

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (7)..(2049)

2/137

&lt;400&gt; 1

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

Met. Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

ctg ggg atg atg tgg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act tgg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

65

70

75

gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288

Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly

80

85

90

3/137

gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336  
 Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg  
 95 100 105 110

gct tgc tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384  
 Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr  
 115 120 125

acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gla att aaa tct cat 432  
 Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His  
 130 135 140

aig aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480  
 Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys  
 145 150 155

att ttc cgt gtg aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528  
 Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile  
 160 165 170

gaa tgg ata aag cct gag ttg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576  
 Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr  
 175 180 185 190

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg aig gaa gtc aac 624  
 Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn

4/137

195	200	205	
ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg 672			
Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly			
210	215	220	
ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag 720			
Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys			
225	230	235	
gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act 768			
Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr			
240	245	250	
gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca 816			
Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro			
255	260	265	270
gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca 864			
Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala			
275	280	285	
aga gga gcc cca gtc cta gag aaa aca ctt ggc tac aac ata tgg tac 912			
Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr			
290	295	300	

5/137

tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960  
Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn  
305 310 315

cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008  
Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met  
320 325 330

att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056  
Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile  
335 340 345 350

cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104  
Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala  
355 360 365

tgc gtt gct gag gac cag cta gtg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152  
Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu  
370 375 380

gac gtg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200  
Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu  
385 390 395

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248  
Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

6/137

400	405	410	
atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gig 1296			
Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val			
415	420	425	430
tat cca atg ttg cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344			
Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala			
	435	440	445
tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392			
Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu			
	450	455	460
aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440			
Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys			
	465	470	475
agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488			
Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala			
	480	485	490
gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536			
Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln			
495	500	505	510

7/137

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515

520

525

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530

535

540

aag aca ttg tca ttc agt gtc ttt gag att atc ctc ata act tct ctg 1680

Lys Thr Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu

545

550

555

att ggt gga ggc ctt ctt att ctc att atc ctg aca gtg gca tat ggt 1728

Ile Gly Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly

560

565

570

ctc aaa aaa ccc aac aaa ttg act cat ctg tgt tgg ccc acc gtt ccc 1776

Leu Lys Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro

575

580

585

590

aac cct gct gaa agt agt ata gcc aca tgg cat gga gat gat ttc aag 1824

Asn Pro Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys

595

600

605

gat aag cta aac ctg aag gag tct gat gac tct gtg aac aca gaa gac 1872

Asp Lys Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp



8/137

610 615 620  
agg atc tta aaa cca tgi tcc acc ccc agt gac aag ttg gtg att gac 1920  
Arg Ile Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp  
625 630 635

aag ttg gtg gtg aac ttt ggg aat git ctg caa gaa att ttc aca gat 1968  
Lys Leu Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp  
640 645 650

gaa gcc aga acg ggt cag gaa aac aat tta gga ggg gaa aag aat ggg 2016  
Glu Ala Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly  
655 660 665 670

act aga att ctg tct tcc tgc cca act tca ata taagtgtgga ctaaaatgcg 2069  
Thr Arg Ile Leu Ser Ser Cys Pro Thr Ser Ile  
675 680

agaaagggtt cctgtgggtct atgcaaatta gaaaggacat gcagagtttt ccaactagga 2129

agactgaatc tgggccccca agagaacacat ctctgaagac tgggtatgtg gtcctttcca 2189

cacatggacc actacggaig caatctgtaa tgcattgtga tgagaagict gttattaagt 2249

agagtgtgaa aacatgggta tggtaatagg aacagctttt aaaatgcctt. tgtatttggg 2309

cccttcatac aaaaaagcca taalaccatt ttcatgtaat gctatacttc tatactatit 2369

tcatglaata ctatacttct atactatitit catglaatac tatacttcta tactatititc 2429

atgtaatact atacttctat attaaagtit taccactca gccaggigca gtgactcaca 2489

cccttaatec cagcaccttg ggaggctgag gtgggcagat cacttgaggt caggagtittg 2549

agaccagcct gggcaacalg ctgaaaccct gctctacaa aaaatacaaa aattagccag 2609

gcgtgggtgt ggcacctgt aatctcagct acacgggagt ctgaggcagg agaactcctt 2669

gaaccctga ggcagagatt gcagtigagc caagatcgtg cctctgtctt ccagcctggg 2729

caacagagca agaccctgtc ttaaagtitt acctactcag ctatctaaac tgaggctcca 2789

caatgtaaat acgtgagaga tcagggaagc ctggtggctg tgggaaaggg ctccagtga 2849

ccaggactcg gcagctcatt acactctttg ctgcaggaaa tgactcctgc ctgcatttcc 2909

tgtggaggat ccgagacca cgcccgggct ctcatgtctt tctatitca ggctccttcc 2969

cgctcctgga gctgccgtg ggtctcagct ctctgctctg aggtacgcc gcagctacag 3029

ctccctgacc tgttccgtt caggctccca ggaaacctca gagtggcagg tgccctgtgt 3089

10/137

ttctctctgc tcccgcccat cccaccacgg cctctcctgt actttcaatt tgttttcttt 3149

tagccattcc ttcccttcag ctcttaaaac cagttaggtc acttccattt aagaaagaaa 3209

gagccccctg gatcttctc tccctctggc tgcacacaga ctcttgctac aacgcaggcc 3269

gtggtttaaa gggaacgtgg tctacagccc gtctggcagc ttctccaggc agctgaactt 3329

gtttccgttt ttggtagtga gaaaattgca ccgctagaac ttcttagagg tgtagaaagc 3389

agggagtcac tcaaccatt ctggttcggg ggactgccag atttttttaa aaaaaaaggg 3449

gggttagaaa gcaagtigaga ccaaacaatt tigggacaag gaatacggac acagaacagg 3509

ctggttaagta cccaagtgtg tgacaaacat ccacctgga tctaggagaa gccctggggc 3569

agggtgatat tcacccgcag agacccctgt tcatcactaa gcttatgaag aaccattgac 3629

tggcatitaa caccaggtgc tgtgtcaag gtgtggcacg cagtaccag taagcctcac 3689

aactgcattg tgagtaggta gctctggcca gtggcagatg aggaggctgt gctcagagag 3749

gctagatgac tiggcggagg ctctctgagg ctctaagcgg gaagtggggg gttagagccc 3809

agcccttga cticcttgt gctttcttac ctgggtgag taagatgacc aagggactgg 3869

11/137

ggagatcaag aggagtgag aciccaagg gacctttt tggtagacg ttagaccat 3929

tccctctcc cctgggtgcc tgcagagagc tcttagact ggtttagag ccagtaggt 3989

ctaagagaaa tgctgacggc aggtgtggg atggagagg gaaccaigt catgtcaca 4049

gccctggta caagaagaca gaagcccca gggaccaga gttcagaag ggtttacat 4109

ggctacagaa gcaggtagt ccatgacgt gtagaatctg taagacccc caggagtgg 4169

gcagggcaa agcaggtct ctggaagat ggatgtcca tgactgttg aataagttac 4229

cactgggtg cctctccca cccctcttc cccctcccc acccccacg gcccttggg 4289

caaagcgaga ctctatcaa aataaa 4315

<210> 2

<211> 681

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1

5

10

15

12/137

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20

25

30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35

40

45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50

55

60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

65

70

75

80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85

90

95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100

105

110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115

120

125

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr

130

135

140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

145

150

155

160

13/137

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp

165

170

175

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu

180

185

190

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala

195

200

205

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

210

215

220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser

225

230

235

240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu

245

250

255

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu

260

265

270

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly

275

280

285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro

14/137

290	295	300	
Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln			
305	310	315	320
Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser			
	325	330	335
Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala			
	340	345	350
Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val			
	355	360	365
Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val			
	370	375	380
Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr			
385	390	395	400
Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln			
	405	410	415
Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro			
	420	425	430

15/137

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435

440

445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450

455

460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465

470

475

480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

485

490

495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500

505

510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515

520

525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

530

535

540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly

545

550

555

560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys

565

570

575



16/137

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro

580

585

590

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys

595

600

605

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile

610

615

620

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu

625

630

635

640

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala

645

650

655

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Thr Arg

660

665

670

Ile Leu Ser Ser Cys Pro Thr Ser Ile

675

680

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 5271

&lt;212&gt; DNA

17/137

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (7)..(2298)

&lt;400&gt; 3

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

ctg ggg atg atg tgg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act tgg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

65

70

75

18/137

gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288

Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly

80

85

90

gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336

Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg

95

100

105

110

gct tgc tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384

Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr

115

120

125

acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gla att aaa tct cat 432

Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His

130

135

140

atg aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480

Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys

145

150

155

att ttc cgt gtg aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528

Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile

160

165

170

gaa tgg ata aag cct gag ttg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576

19/137

Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr

175

180

185

190

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg atg gaa gtc aac 624

Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn

195

200

205

ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg 672

Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly

210

215

220

ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag 720

Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys

225

230

235

gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act 768

Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr

240

245

250

gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca 816

Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro

255

260

265

270

gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca 864

Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala

275

280

285

20/137

aga gga gcc cca gtc cta gag aaa aca ctt ggc tac aac ata tgg tac 912  
Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr  
290 295 300

tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960  
Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn  
305 310 315

cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008  
Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met  
320 325 330

att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056  
Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile  
335 340 345 350

cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104  
Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala  
355 360 365

tgc gtt gct gag gac cag cta glg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152  
Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu  
370 375 380

gac glg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200

21/137

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu

385

390

395

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

400

405

410

atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gtg 1296

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val

415

420

425

430

tat cca atg ttg cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala

435

440

445

tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu

450

455

460

aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys

465

470

475

agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala

480

485

490

22/137

gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln

495 500 505 510

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515 520 525

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530 535 540

aag aca ttg tca ttc agt gtc ttt gag att atc ctc ata act tct ctg 1680

Lys Thr Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu

545 550 555

att ggt gga ggc ctt ctt att ctc att atc ctg aca gtg gca tat ggt 1728

Ile Gly Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly

560 565 570

ctc aaa aaa ccc aac aaa ttg act cat ctg tgt tgg ccc acc gtt ccc 1776

Leu Lys Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro

575 580 585 590

aac cct gct gaa agt agt ata gcc aca tgg cat gga gat gat ttc aag 1824

23/137

Asn Pro Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys

595

600

605

gat aag cta aac ctg aag gag tct gat gac tct gtg aac aca gaa gac 1872

Asp Lys Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp

610

615

620

agg atc tta aaa cca tgt tcc acc ccc agt gac aag ttg gtg att gac 1920

Arg Ile Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp

625

630

635

aag ttg gtg gtg aac ttt ggg aat gtt ctg caa gaa att ttc aca gat 1968

Lys Leu Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp

640

645

650

gaa gcc aga acg ggt cag gaa aac aat tta gga ggg gaa aag aat ggg 2016

Glu Ala Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly

655

660

665

670

tat gtg acc tgc ccc ttc agg cct gat tgt ccc ctg ggg aaa agt ttt 2064

Tyr Val Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe

675

680

685

gag gag ctc cca gtt tca cct gag att ccg ccc aga aaa tcc caa tac 2112

Glu Glu Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr

690

695

700



24/137

cia cgt tcg agg atg cca gag ggg acc cgc cca gaa gcc aaa gag cag 2160

Leu Arg Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln

705

710

715

ctt ctc ttt tct ggt caa agt tta gta cca gat cat ctg tgt gag gaa 2208

Leu Leu Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu

720

725

730

gga gcc cca aat cca tat ttg aaa aat tca gtg aca gcc agg gaa ttt 2256

Gly Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe

735

740

745

750

ctt gig tct gaa aaa ctt cca gag cac acc aag gga gaa gtc 2298

Leu Val Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val

755

760

taaatgcgac catagcatga gaccctcggg gcctcagtgt ggaaggccct tgccagagaa 2358

gaigicaaga ctggcagcg agcgttgct tggccctgcc acatcctgcc taggttaaag 2418

tttccccctgc cccctgagct gccagttgaa ctgggtcggc aaagatgcga ccttgtactg 2478

ggaagaaggg atggtgataa gcccgagttt tgtaaaggaa cagcagtcctc ttttcgtttg 2538

ttcagatacc aagctctcac cgaggccctcc tgacagattg acttlgaagg aagggccccag 2598

gttctgagcc caaaggaccc ccagggtgga catatctggc ctcccaggaa ttgggtcatg 2658

gtcccagcct ttgctggggc tgagcctcag agttccagaa ggcctttccc tgctgccaga 2718

ggacagtigt ttgttggct cttgggtggt ctgggtggag cctgggctct ggtcttcccc 2778

tacaaggtag ccctgaagcc ttctctctc cccatagtg gggctggagg lggagtggac 2838

cttctaagg ggttgtctga ggctctcac atctcttag atctcaagt cctgtagcaa 2898

caccgcacct gagaatctc accccaatt tagactgat tgactactaa aaaatcaagg 2958

aatggggagg gccciggga atgtatgtg cggggcgag ctctgtccag tctccagggg 3018

gccattccc agctgtgtg gcccttctat tcagcacaca gcctgggagc agaaaggcac 3078

ctgacattgc agtggttgtc atataggac gctggcccct cacactggtt cagagcccag 3138

gaatgcttac ttaaaaggcc tcttcccgga agcagcaggg cagggcctgg gaacatgcaa 3198

tgcctagcaa attgcagcc ccaacaggag gacttctgt ccttttctc agctgagcac 3258

agagcttgtg acagttagtg gagccttcca cgaaagtgtg gattgttggc ttcagcactg 3318

agatagtact gggttcctcc tgaactata gtgacagagt cagctgtgac tcccttgacc 3378

tttgtgggag gccactagga ggctggtag atcagggcag gcgaggcaat gagtgaglgg 3438

cccaaggtag agtgaacca gcacttgcca gccaggaagg ctgatggtag tttttctagg 3498

agagttagg gaatcagtag taggattgca ggcatgaact tcgcaagcca cccactcagg 3558

tgtgcaaac atcactttac tticctaaaa ctaaaattaa ttgccagccg gagacctgac 3618

acttcaaagt aacctcagcc cagtagtag atttctgagt tgccgtaggt ttgtgactca 3678

gtcacatttg gggttttgcc ctccctgtc ctgctggga ctggctctga gtcccgagga 3738

tgttcaatgg cgcagcgtc atggggcaga gtgggtcact cagtggcctc ctctgggtca 3798

tgtattgtc cggccgtgt ttgtctctg gctcgtgtg ttactatgg tccctcctgt 3858

ccctgttggg tcacctacca ctaccttag ccaattgtg cctcgttact gtgggcacag 3918

gaaggtagg ctgtctctc aaagctctgt cctcctaaca tctccagcgg ctgcagccac 3978

ccccccacca cccaccagg actcagtag cctggtttac ggaacagtag ctcttggtac 4038

accaaggaat gagggaggcc cgaggcagg cactggggaa taagactcta gggcaatgcc 4098

ccgtccctgt gtctctcac tcaagtcag gtgtaggaag ggaccaaaca aaagagatgc 4158

27/137

gtccaattct catccgccc ctgatgtctg ctctcccgc tctccctgct ctccacccct 4218

tctatgggtg gggctcttct gtgagcccac tglccccaga gtccagatg gggcctttgg 4278

caacccacc ttcagattca tgaacatag gggagattct agccttgcc tctgtcttgg 4338

cccaggatg ggggaggga cgggtacccc cacagctgtt ctttcaacc tctgcccac 4398

ctgtagtgg gggaatttc tcaaattctg tgggaggagg gtgagaggag agcctggaac 4458

aagtctccc aaacttgtct gtctcacacc tggatgtaga tgaagcttct gaacctaaaa 4518

tctaagaatt tgaaggaga gaaaatggat cccaatggc tctgtgagt ggattccaga 4578

gataaggatg ttgccctctg gccctgtct cttcatcatc aaagctggaa gcgtctttg 4638

ctggacaatt tgcaaatccc caccagecc ttcctgttcc atttcttct tctttctct 4698

cccttggccc ctatcttggt cttgttttc cccactgcc agagcttctc atcttitaac 4758

acttgctatt gtttcttgt tcttttcat tctttctcc ctttccatca gccctcttg 4818

atcattttcc atggttttat taccittgag gggigggaag atggtggctc tgtttcttc 4878

taggtgagag gagctgttc tatgagtcac caaaaggcac tggigggcca caccitagct 4938

28/137

ctcctgagca ggttcacagg atgtgagcct cagagttcag ggcgcaggig acttcctcic 4998

ctggatcgag tcaccaactg tccccgctct gggcaccagg gactgcctct gtggctggag 5058

aaggccatct gtgttttccc tgtttactgt cagagacatt gtgaggacac aaacaggaag 5118

acttgtgttt tagcaagggt attaaaaatg gataaaccag ttttcigaga cccigggatc 5178

catgcagaca gctaggtag tggcctttct ttaacagtaa gagcagaaaa tttttaaga 5238

aigacagaga aaccagtcgt tggcttaaatt aaa 5271

<210> 4

<211> 764

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1

5

10

15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20

25

30

29/137

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35

40

45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50

55

60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

65

70

75

80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85

90

95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100

105

110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115

120

125

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr

130

135

140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

145

150

155

160

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp

165

170

175

30/137

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu

180

185

190

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala

195

200

205

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

210

215

220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser

225

230

235

240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu

245

250

255

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu

260

265

270

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly

275

280

285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro

290

295

300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln

31/137

305	310	315	320
Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser			
	325	330	335
Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala			
	340	345	350
Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val			
	355	360	365
Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val			
	370	375	380
Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr			
385	390	395	400
Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln			
	405	410	415
Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro			
	420	425	430
Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala			
	435	440	445



32/137

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450

455

460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465

470

475

480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

485

490

495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500

505

510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515

520

525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

530

535

540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly

545

550

555

560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys

565

570

575

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro

580

585

590

33/137

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys

595

600

605

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile

610

615

620

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu

625

630

635

640

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala

645

650

655

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val

660

665

670

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu

675

680

685

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg

690

695

700

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu

705

710

715

720

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala

34/137

725

730

735

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val

740

745

750

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val

755

760

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 2952

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (7)..(2298)

&lt;400&gt; 5

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

35/137

ctg ggg atg atg igg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act igg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

65

70

75

gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288

Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly

80

85

90

gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336

Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg

95

100

105

110

gct tcg tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384

Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr

115

120

125

acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gta att aaa tct cat 432

36/137

Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His

130

135

140

atg aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480

Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys

145

150

155

att ttc cgt gtc aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528

Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile

160

165

170

gaa tgg ata aag cct gag ttg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576

Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr

175

180

185

190

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg atg gaa gtc aac 624

Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn

195

200

205

ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg 672

Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly

210

215

220

ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag 720

Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys

225

230

235

37/137

gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act 768  
 Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr  
 240 245 250

gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca 816  
 Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro  
 255 260 265 270

gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca 864  
 Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala  
 275 280 285

aga gga gcc cca gtc cta gag aaa aca ctt ggc tac aac ata tgg tac 912  
 Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr  
 290 295 300

tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960  
 Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn  
 305 310 315

cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008  
 Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met  
 320 325 330

att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056

38/137

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile

335 340 345 350

cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala

355 360 365

tgc gtt gct gag gac cag cta gtg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu

370 375 380

gac gtg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu

385 390 395

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

400 405 410

atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gtg 1296

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val

415 420 425 430

tat cca atg ttg cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala

435 440 445

39/137

tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu

450

455

460

aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys

465

470

475

agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala

480

485

490

gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln

495

500

505

510

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515

520

525

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530

535

540

aag aca ttg tca ttc agt gtc ttt gag att atc ctc ata act tct ctg 1680



40/137

Lys Thr Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu

545

550

555

att ggt gga ggc ctt ctt att ctc att atc ctg aca gtg gca tat ggt 1728

Ile Gly Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly

560

565

570

ctc aaa aaa ccc aac aaa ttg act cat ctg tgt tgg ccc acc gtt ccc 1776

Leu Lys Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro

575

580

585

590

aac cct gct gaa agt agt ata gcc aca tgg cat gga gat gat ttc aag 1824

Asn Pro Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys

595

600

605

gat aag cta aac ctg aag gag tct gat gac tct gtg aac aca gaa gac 1872

Asp Lys Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp

610

615

620

agg atc tta aaa cca tgt tcc acc ccc agt gac aag ttg gtg att gac 1920

Arg Ile Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp

625

630

635

aag ttg gtg gtg aac ttt ggg aat gtt ctg caa gaa att ttc aca gat 1968

Lys Leu Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp

640

645

650

41/137

gaa gcc aga acg ggt cag gaa aac aat tta gga ggg gaa aag aat ggg 2016  
Glu Ala Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly  
655 660 665 670

tat gtg acc tgc ccc ttc agg cct gat tgt ccc ctg ggg aaa agt ttt 2064  
Tyr Val Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe  
675 680 685

gag gag ctc cca gtt tca cct gag att ccg ccc aga aaa tcc caa tac 2112  
Glu Glu Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr  
690 695 700

cta cgt tcg agg atg cca gag ggg acc cgc cca gaa gcc aaa gag cag 2160  
Leu Arg Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln  
705 710 715

ctt ctc ttt tct ggt caa agt tta gta cca gat cat ctg tgt gag gaa 2208  
Leu Leu Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu  
720 725 730

gga gcc cca aat cca tat ttg aaa aat tca gtg aca gcc agg gaa ttt 2256  
Gly Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe  
735 740 745 750

ctt gtg tct gaa aaa ctt cca gag cac acc aag gga gaa gtc 2298

42/137

Leu Val Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val

755

760

taaatgcgac catagcatga gaccctcggg gcctcagtg ggatggccct tgccagagaa 2358

gatgtcaaga ctgggcacgc agcgcttgct tggccctgcc acatcctgcc taggitaag 2418

tttccctgc ccttgagct gccagttgaa ctggtcggc aaagatgcga ccttgtactg 2478

ggaagaagg atggtagataa gcccgagttt tgtaaaggaa cagcagctc ttctgtttg 2538

ttcagatacc aagctctcac cgaggcctcc tgacagattg acittgaagg aagggccag 2598

gttctgagcc caaaggaccc ccagggtgga catactggc ctcccaggaa ttgggtcatg 2658

gtcccagcct ttgttgggc tgagcctcag agtccagaa ggcctttccc tgcctccaga 2718

ggacagtgt ttgttggt ctgggtggt ctggggag cctgggcct ggtcttccc 2778

tacaaggtag cctgaagcc ttctctctc cccatagtg gggctggagg tggagtgac 2838

cttccaaagg ggtgtctga ggcctcac atctcttag atctcaagt cctgtagaa 2898

caccgcacct gagaatctc accccaatt tagactgcat tgactactaa aaaa 2952

43/137

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 764

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 6

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

65 70 75 80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85 90 95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100 105 110

44/137

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115

120

125

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr

130

135

140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

145

150

155

160

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp

165

170

175

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu

180

185

190

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala

195

200

205

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

210

215

220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser

225

230

235

240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu

45/137

245	250	255
Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu		
260	265	270
Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly		
275	280	285
Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro		
290	295	300
Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln		
305	310	315
		320
Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser		
325	330	335
Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala		
340	345	350
Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val		
355	360	365
Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val		
370	375	380

46/137

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr

385 390 395 400

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln

405 410 415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

420 425 430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435 440 445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450 455 460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465 470 475 480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

485 490 495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500 505 510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515 520 525

47/137

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

530

535

540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly

545

550

555

560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys

565

570

575

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro

580

585

590

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys

595

600

605

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile

610

615

620

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu

625

630

635

640

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala

645

650

655

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val



48/137

660	665	670
Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu		
675	680	685
Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg		
690	695	700
Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu		
705	710	715
		720
Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala		
725	730	735
Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val		
740	745	750
Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val		
755	760	

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 3072

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

49/137

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (7)..(1887)

&lt;400&gt; 7

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

ctg ggg atg atg tgg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act tgg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

65

70

75

gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288

50/137

Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly

80

85

90

gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336

Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg

95

100

105

110

gct tgg tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384

Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr

115

120

125

acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gta att aaa tct cat 432

Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His

130

135

140

atg aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480

Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys

145

150

155

att ttc cgt gtg aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528

Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile

160

165

170

gaa tgg ata aag cct gag ttg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576

Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr

175

180

185

190

51/137

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg atg gaa gtc aac 624  
Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn  
195 200 205

ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg 672  
Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly  
210 215 220

ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag 720  
Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys  
225 230 235

gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act 768  
Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr  
240 245 250

gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca 816  
Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro  
255 260 265 270

gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca 864  
Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala  
275 280 285

aga gga gcc cca gtc cta gag aaa aca ctt ggc tac aac ata tgg tac 912

52/137

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr

290

295

300

tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960

Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn

305

310

315

cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008

Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met

320

325

330

att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile

335

340

345

350

cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala

355

360

365

tgc gtt gct gag gac cag cta gtg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu

370

375

380

gac gtg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu

385

390

395

53/137

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

400

405

410

atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gtg 1296

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val

415

420

425

430

tat cca atg ttg cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala

435

440

445

tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu

450

455

460

aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys

465

470

475

agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala

480

485

490

gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536

54/137

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln

495 500 505 510

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515 520 525

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530 535 540

aag aca ttg tca ttc agt gtc ttt gag att atc ctc ata act tct ctg 1680

Lys Thr Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu

545 550 555

att ggt gga ggc ctt ctt att ctc att atc ctg aca gtg gca tat ggt 1728

Ile Gly Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly

560 565 570

ctc aaa aaa ccc aac aaa ttg act cat ctg tgt tgg ccc acc gtt ccc 1776

Leu Lys Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro

575 580 585 590

aac cct gct gaa agt agt ata gcc aca tgg cat gga gat gat ttc aag 1824

Asn Pro Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys

595 600 605

55/137

gtt gga cct cta gag ccg gca ctt att aat cac tca cta cat gcc agg 1872

Val Gly Pro Leu Glu Pro Ala Leu Ile Asn His Ser Leu His Ala Arg

610

615

620

tgc tgg gct agg ccc tagggataca aatgacaaag tcactgtccc tgccatgagg 1927

Cys Trp Ala Arg Pro

625

ccacttctga tttcttgat aagctaaacc tgaaggagtc tgaatgactct gigaacacag 1987

aagacaggat cttaaaacca tgttccaccc ccagtgcaca gtgtgtgatt gacaagtigg 2047

tggigaactt tgggaatgtt ctgcaagaaa tttcacaga tgaagccaga acgggtcagg 2107

aaaacaattt aggaggggaa aagaatgggt atgtgacctg ccccttcagg cctgatgtc 2167

ccctggggaa aagttttgag gagctccag tttacctga gattccgcc agaaaatccc 2227

aatacctacg ttcgaggatg ccagagggga cccgccaga agccaaagag cagcttctct 2287

ttcttggtca aagtttagta ccagatcatc tgtgtgagga aggagcccca aatccatatt 2347

tgaaaaattc agtgacagcc aggaatttc ttgtgtctga aaaacticca gagcacacca 2407

agggagaagt ctaaatgcga ccatagcatg agaccctcgg ggcctcagtg tggatggccc 2467



56/137

ttgccagaga agatgtcaag atcgggcacg cagcgcttgc ttggccctgc cacatccctgc 2527

ctaggttaaa gtttccctgc ccccttgagc tgccagtga acttggtcgg caaagatgcg 2587

accttgtact gggaagaagg gatggtgata agcccgagtt ttgtaaagga acagcagctc 2647

cttttcgttt gticagatac caagctctca ccgaggcctc ctgacagatt gactttgaag 2707

gaagggccca ggttcigagc ccaaaggacc ccaggggtgg acatatctgg cctcccagga 2767

attgggtcat ggtcccagcc ttgtctgggg ctgagcctca gagttccaga aggcctttcc 2827

ctgtgccag aggacagttg ttigtltggc tctlgggtgg tctgggtgga gcttgggctc 2887

tgtctttccc ctacaaggta gccctgaagc ctctctctct ccccatagtt ggggctggag 2947

gtggagtgga ccttccctaag ggttgtctg aggtctctca catctctta gatctcaagt 3007

gccgttagca acaccgcacc tgagaatcct ccccccaat tiagactgca ttgactacta 3067

aaaaa

3072

<210> 8

<211> 627

57/137

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 8

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

65 70 75 80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85 90 95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100 105 110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

58/137

115	120	125		
Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr				
130	135	140		
Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe				
145	150	155	160	
Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp				
165		170	175	
Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu				
180		185	190	
Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala				
195		200	205	
Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln				
210		215	220	
Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser				
225		230	235	240
Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu				
245		250	255	

59/137

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu

260

265

270

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly

275

280

285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro

290

295

300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln

305

310

315

320

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser

325

330

335

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala

340

345

350

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val

355

360

365

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val

370

375

380

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr

385

390

395

400

60/137

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln

405

410

415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

420

425

430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435

440

445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450

455

460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465

470

475

480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

485

490

495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500

505

510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515

520

525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

61/137

530 535 540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly

545 550 555 560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys

565 570 575

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro

580 585 590

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Val Gly

595 600 605

Pro Leu Glu Pro Ala Leu Ile Asn His Ser Leu His Ala Arg Cys Trp

610 615 620

Ala Arg Pro

625

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 2870

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

62/137

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (7)..(1749)

&lt;400&gt; 9

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

ctg ggg atg atg igg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act tgg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

65

70

75

gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288

63/137

Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly

80

85

90

gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336

Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg

95

100

105

110

gct tcg tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384

Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr

115

120

125

acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gta att aaa tct cat 432

Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His

130

135

140

atg aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480

Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys

145

150

155

att ttc cgt gtg aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528

Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile

160

165

170

gaa tgg ata aag cct gag tgg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576

Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr

175

180

185

190



64/137

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg atg gaa gtc aac	624
Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn	
195 200 205	
ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg	672
Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly	
210 215 220	
ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag	720
Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys	
225 230 235	
gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act	768
Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr	
240 245 250	
gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca	816
Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro	
255 260 265 270	
gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca	864
Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala	
275 280 285	
aga gga gcc cca gtc cta gag aaa aca ctt ggc tac aac ata tgg tac	912

65/137

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr

290

295

300

tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960

Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn

305

310

315

cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008

Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met

320

325

330

att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile

335

340

345

350

cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala

355

360

365

tgc gtt gct gag gac cag cta gtg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu

370

375

380

gac gtg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu

385

390

395

66/137

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

400

405

410

atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gtg 1296

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val

415

420

425

430

tat cca atg ttg cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala

435

440

445

tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu

450

455

460

aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys

465

470

475

agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala

480

485

490

gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536

67/137

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln

495 500 505 510

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515 520 525

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530 535 540

aag aca ttg tca ttc agt gtc ttt gag att atc ctc ata act tct ctg 1680

Lys Thr Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu

545 550 555

att ggt gga ggc ctt ctt att ctc att atc ctg aca gtg gca tat ggt 1728

Ile Gly Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly

560 565 570

ctc aaa aaa ccc aag ata agc taaacctgaa ggagctctgat gactctgtga 1779

Leu Lys Lys Pro Lys Ile Ser

575 580

acacagaaga caggaictta aaacctgtt ccacccccag tgacaagttg gtgattgaca 1839

agtgggtggt gaactttggg aatgttctgc aagaaatttt cacagatgaa gccagaacgg 1899

gtcaggaaaa caatttagga ggggaaaaga atggglatgt gacctgcccc ttcaggcctg 1959  
attgtccctt .ggggaaaagt tttagaggagc tccagtttc acctagagatt ccgcccagaa 2019  
aatcccaata cctacgttcg aggatgccag aggggacccg cccagaagcc aaagagcagc 2079  
ttctcttttc tggtaaaagt ttagtaccag atcatctgtg tgaggaagga gccccaaatc 2139  
catattigaa aaattcagtg acagccaggg aatttcttgt gctgaaaaa cttccagagc 2199  
acaccaaggg agaagtctaa atgcgacat agcatgagac cctcggggcc tcagtgtgga 2259  
tggcccttgc cagagaagat gtcaagactc ggcagcagc gcttgcttgg ccctgccaca 2319  
tctgcctag gttaaagttt cccctgcccc ttgagctgcc agttgaactt ggtcggcaaa 2379  
gatgcgacct tgtactggga agaagggatg gtgataagcc cgagttttgt aaaggaacag 2439  
cagtcicittt tctttgttc agataccaag ctctaccga ggcttctga cagattgact 2499  
ttgaaggaag ggcccagggt ctgagcccaa aggaccccca gggiggacat atctggccct 2559  
ccaggaattg ggtcatggtc ccagcctttg ctggggctga gcctcagagt tccagaaggc 2619  
cttccctgc tgccagagga cagtgtttt gtggctctt gggtggtctg gtgggagcct 2679

69/137

gggcctcgtt cttccctac aaggtagccc tgaagccctc ctcctcctcc atagttaggg 2739

caggaggtgg agtggacctt cctaaggggt tgcctgaggc tcttcacatc ccttagatc 2799

tcaagtcct gtagcaacac cgcacctgag aatcttcacc cccaatttag actgcatlga 2859

ctactaaaaa a 2870

<210> 10

<211> 581

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

70/137

50	55	60	
Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr			
65	70	75	80
Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys			
	85	90	95
His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser			
	100	105	110
Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile			
	115	120	125
Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr			
	130	135	140
Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe			
145	150	155	160
Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp			
	165	170	175
Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu			
	180	185	190

71/137

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala

195

200

205

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

210

215

220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser

225

230

235

240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu

245

250

255

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu

260

265

270

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly

275

280

285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro

290

295

300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln

305

310

315

320

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser

325

330

335



72/137

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala

340

345

350

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val

355

360

365

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val

370

375

380

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr

385

390

395

400

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln

405

410

415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

420

425

430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435

440

445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450

455

460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

73/137

465                      470                      475                      480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

                    485                      490                      495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

                    500                      505                      510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

                    515                      520                      525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

                    530                      535                      540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly

545                      550                      555                      560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys

                    565                      570                      575

Lys Pro Lys Ile Ser

                    580

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 2858

74/137

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (7)..(1653)

&lt;400&gt; 11

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

ctg ggg atg atg tgg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act tgg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

75/137

65	70	75	
gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288			
Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly			
80	85	90	
gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336			
Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg			
95	100	105	110
gct tcg tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384			
Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr			
	115	120	125
acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gta att aaa tct cat 432			
Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His			
130	135	140	
atg aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480			
Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys			
145	150	155	
att ttc cgt gtg aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528			
Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile			
160	165	170	

76/137

gaa tgg ata aag cct gag ttg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576  
 Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr  
 175 180 185 190

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg atg gaa gtc aac 624  
 Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn  
 195 200 205

ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg 672  
 Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly  
 210 215 220

ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag 720  
 Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys  
 225 230 235

gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act 768  
 Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr  
 240 245 250

gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca 816  
 Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro  
 255 260 265 270

gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca 864  
 Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala

77/137

275	280	285	
aga gga gcc cca gtc cta gag aaa aca ctt ggc tac aac ala tgg tac 912			
Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr .			
290	295	300	
tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960			
Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn			
305	310	315	
cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008			
Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met			
320	325	330	
att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056			
Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile			
335	340	345	350
cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104			
Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala			
355	360	365	
tgc gtt gct gag gac cag cta gtg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152			
Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu			
370	375	380	

78/137

gac gtg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu

385

390

395

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

400

405

410

atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gtg 1296

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val

415

420

425

430

tat cca atg ttt cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala

435

440

445

tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu

450

455

460

aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys

465

470

475

agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala

79/137

480

485

490

gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln

495

500

505

510

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515

520

525

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530

535

540

aag aca ttg tca ttc aca aat tgactcatct gigtggccc accgttccca 1683

Lys Thr Leu Ser Phe Thr Asn

545

accctgctga aagtagtata gccacatggc atggagatga tticaaggat aagctaaacc 1743

tgaaggagtc tgaatgactct gtgaacacag aagacaggat cttaaaacca tgttccaccc 1803

ccagigacaa gtgggtgatt gacaagtggc tggigaactt tgggaatggt ctgcaagaaa 1863

ttttcacaga tgaagccaga acgggtcagg aaaacaattt aggaggggaa aagaatgggt 1923



atgtgacctg ccccttcagg cctgatltgc ccttggggaa aagttttgag gagctcccag 1983

tttcacctga gattccgccc agaaaatccc aatacctacg ttcgaggatg ccagagggga 2043

ccgcccaga agccaaagag cagcttctct tttctggta aagtttagta ccagatcatc 2103

tgtgtgagga aggagcccca aatccatatt tgaaaaattc agtgacagcc agggaatttc 2163

ttgtgtctga aaaacttcca gagcacacca agggagaagt ctaaatgcga ccatagcatg 2223

agaccctcgg ggcttcagtg tggatggccc ttgccagaga agaigtcaag actcggcagc 2283

cagcgcttgc ttggccctgc cacatcctgc ctagggtaaa gtctcccttg ccccttgagc 2343

tgccagtta acttggctcg caaagaigcg acctgttact gggaagaagg galggtgata 2403

agcccagatt ttgtaaagga acagcagtct ctttctgtt gticagatac caagctctca 2463

ccgaggcctc ctgacagatt gacttgaag gaaggccca ggttctgagc ccaaaggacc 2523

cccagggtgg acatctctgg cctcccagga attggtcat ggtcccagcc tttgtggg 2583

ctgagcctca gagttccaga aggcctttcc ctgtgccag aggacagttg tttgttggc 2643

tcttgggtgg tctggtggga gcctgggctc tggcttccc ctacaaggta gccctgaagc 2703

81/137

cttctctctt ccccatagtt ggggctggag gtggagtgga ccttcctaag gggttgtctg 2763

aggctccica catctcttta gatctcaagt gccgtiagca acaccgcacc tgagaatcct 2823

cacccccaat ttagactgca ttgactacta aaaaa 2858

<210> 12

<211> 549

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

82/137

65                      70                      75                      80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85                      90                      95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100                      105                      110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115                      120                      125

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr

130                      135                      140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

145                      150                      155                      160

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp

165                      170                      175

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu

180                      185                      190

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala

195                      200                      205

83/137

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

210

215

220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser

225

230

235

240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu

245

250

255

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu

260

265

270

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly

275

280

285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro

290

295

300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln

305

310

315

320

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser

325

330

335

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala

340

345

350

84/137

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val

355

360

365

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val

370

375

380

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr

385

390

395

400

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln

405

410

415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

420

425

430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435

440

445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450

455

460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465

470

475

480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

85/137

485

490

495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500

505

510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515

520

525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

530

535

540

Leu Ser Phe Thr Asn

545

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 2776

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (7)..(1650)

&lt;400&gt; 13

ctggga atg tgc atc agg caa ctc aag ttt ttc acc acg gca tgt gtc 48

86/137

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val

1

5

10

tgt gaa tgt ccg caa aac att ctc tct ccc cag cct tca tgt gtt aac 96

Cys Glu Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn

15

20

25

30

ctg ggg atg atg tgg acc tgg gca ctg tgg atg ctc ccc tca ctc tgc 144

Leu Gly Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys

35

40

45

aaa ttc agc ctg gca gct ctg cca gct aag cct gag aac att tcc tgt 192

Lys Phe Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys

50

55

60

gtc tac tac tat agg aaa aat tta acc tgc act tgg agt cca gga aag 240

Val Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys

65

70

75

gaa acc agt tat acc cag tac aca gtt aag aga act tac gct ttt gga 288

Glu Thr Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly

80

85

90

gaa aaa cat gat aat tgt aca acc aat agt tct aca agt gaa aat cgt 336

Glu Lys His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg

95

100

105

110

87/137

gct tgc tgc tct ttt ttc ctt cca aga ata acg atc cca gat aat tat 384

Ala Ser Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr

115

120

125

acc att gag gtg gaa gct gaa aat gga gat ggt gta att aaa tct cat 432

Thr Ile Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His

130

135

140

atg aca tac tgg aga tta gag aac ata gcg aaa act gaa cca cct aag 480

Met Thr Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys

145

150

155

att ttc cgt gtg aaa cca gtt ttg ggc atc aaa cga atg att caa att 528

Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile

160

165

170

gaa tgg ata aag cct gag ttg gcg cct gtt tca tct gat tta aaa tac 576

Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr

175

180

185

190

aca ctt cga ttc agg aca gtc aac agt acc agc tgg atg gaa gtc aac 624

Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn

195

200

205

ttc gct aag aac cgt aag gat aaa aac caa acg tac aac ctc acg ggg 672



88/137

Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly

210

215

220

ctg cag cct ttt aca gaa tat gtc ata gct ctg cga tgt gcg gtc aag 720

Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys

225

230

235

gag tca aag ttc tgg agt gac tgg agc caa gaa aaa atg gga atg act 768

Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr

240

245

250

gag gaa gaa gct cca tgt ggc ctg gaa ctg tgg aga gtc ctg aaa cca 816

Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro

255

260

265

270

gct gag gcg gat gga aga agg cca gtg cgg ttg tta tgg aag aag gca 864

Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala

275

280

285

aga gga gcc cca gtc cia gag aaa aca ctt ggc tac aac ata tgg tac 912

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr

290

295

300

tat cca gaa agc aac act aac ctc aca gaa aca atg aac act act aac 960

Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn

305

310

315

89/137

cag cag ctt gaa ctg cat ctg gga ggc gag agc ttt tgg gtg tct atg 1008

Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met

320

325

330

att tct tat aat tct ctt ggg aag tct cca gtg gcc acc ctg agg att 1056

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile

335

340

345

350

cca gct att caa gaa aaa tca ttt cag tgc att gag gtc atg cag gcc 1104

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala

355

360

365

tgc gtt gct gag gac cag cta gtg gtg aag tgg caa agc tct gct cta 1152

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu

370

375

380

gac gtg aac act tgg atg att gaa tgg ttt ccg gat gtg gac tca gag 1200

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu

385

390

395

ccc acc acc ctt tcc tgg gaa tct gtg tct cag gcc acg aac tgg acg 1248

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr

400

405

410

atc cag caa gat aaa tta aaa cct ttc tgg tgc tat aac atc tct gtg 1296

90/137

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val

415 420 425 430

tat cca atg ttg cat gac aaa gtt ggc gag cca tat tcc atc cag gct 1344

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala

435 440 445

tat gcc aaa gaa ggc gtt cca tca gaa ggt cct gag acc aag gtg gag 1392

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu

450 455 460

aac att ggc gtg aag acg gtc acg atc aca tgg aaa gag att ccc aag 1440

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys

465 470 475

agt gag aga aag ggt atc atc tgc aac tac acc atc ttt tac caa gct 1488

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala

480 485 490

gaa ggt gga aaa gga ttc tcc aag aca gtc aat tcc agc atc ttg cag 1536

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln

495 500 505 510

tac ggc ctg gag tcc ctg aaa cga aag acc tct tac att gtt cag gtc 1584

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val

515 520 525

91/137

atg gcc agc acc agt gct ggg gga acc aac ggg acc agc ata aat ttc 1632

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe

530

535

540

aag aca ttg tca ttc aga taagctaaac ctgaaggagt ctgatgactc 1680

Lys Thr Leu Ser Phe Arg

545

tgtaaacaca gaagacagga tcttaaaacc atgttcacc cccagtgaca agttggtgat 1740

tgacaagttg gtggtgaact ttgggaatgt tctgcaagaa attttcacag atgaagccag 1800

aacgggtcag gaaaacaatt taggagggga aaagaatggg tatgtgacct gcccttcag 1860

gcctgattgt cccctgggga aaagtttga ggagctccca gtttcacctg agattccgcc 1920

cagaaaatcc caatacctac gttcgaggat gccagagggg acccgcccag aagccaaaga 1980

gcagcttctc tttctgggtc aaagttagt accagatcat ctgtgtgagg aaggagcccc 2040

aaatccatat ttgaaaaatt cagtacagc cagggaattt ctgtgtctg aaaaacttcc 2100

agagcacacc aagggagaag tctaaatgcg accatagcat gagaccctcg gggcctcagt 2160

gtggatggcc ctgccagag aagatgtcaa gactcggcac gcagcgcttg ctggccctg 2220

92/137

ccacatccig cctaggltaa agtttccct gcccttgag ctgccagttg aacttggtcg 2280

gcaaagatgc gaccttgtac tgggaagaag ggatgggat aagcccgagt ttgttaaagg 2340

aacagcagtc tcttttcgtt tgttcagata ccaagctctc accgaggcct cctgacagat 2400

tgactttgaa ggaagggccc aggttctgag cccaaggac cccagggtg gacatatctg 2460

gcctcccagg aattgggtca tggcccagc ctltgtggg gctgagcctc agagttccag 2520

aaggccttc cctgtgtcca gaggacagtt gttltgttg cctltgggtg gctgtgtggg 2580

agcctgggct ctggcttcc cctacaaggt agccctgaag ccttctctc tcccatagt 2640

tggggctgga ggtggagtgg accttctaa ggggttgtct gaggctctc acatctctt 2700

agatctcaag tgccgttagc aacaccgac ctgagaatcc tcaccccaa tttagactgc 2760

attgactact aaaaaa 2776

<210> 14

<211> 548

<212> PRT

<213> Homo sapiens

93/137

&lt;400&gt; 14

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

65 70 75 80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85 90 95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100 105 110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115 120 125

94/137

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr

130

135

140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

145

150

155

160

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp

165

170

175

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu

180

185

190

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala

195

200

205

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

210

215

220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser

225

230

235

240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu

245

250

255

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu

260

265

270

95/137

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly

275

280

285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro

290

295

300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln

305

310

315

320

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser

325

330

335

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala

340

345

350

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val

355

360

365

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val

370

375

380

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr

385

390

395

400

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln



96/137

405

410

415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

420

425

430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435

440

445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450

455

460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465

470

475

480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

485

490

495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500

505

510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515

520

525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

530

535

540

97/137

Leu Ser Phe Arg

545

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 3590

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (331)..(2478)

&lt;400&gt; 15

cgactctccc tttaaagctg agtgggtgtaa gagaagcaga cgatcaccta tttaatttg 60

ccattacagt aaatgcaact catttctcag cgicagtgga agccactgtc cggctcttgg 120

aagicaaagc tgagctcttc tacactcagt gcacaatgct gaattaatcc aagaaatcca 180

gctgtggctg tctcagtttc tagaaagtc ctcctcctcaa ctgtgactgc tccaacttgg 240

cctccgggtg ggctgtatgg tgctgtgaac catttaaagc ttcitttaaa ccttcattgaa 300

taacagcctc lgggtgtgaa cgctggaata atg tgg acc ttg gca ctg tgg gca 354

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala

98/137

1

5

ttc tct ttc ctc tgc aaa ttc agc ctg gca gtc ctg ccg act aag cca 402

Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro

10

15

20

gag aac att tcc tgc gtc ttt tac ttc gac aga aat ctg act tgc act 450

Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr

25

30

35

40

tgg aga cca gag aag gaa acc aat gat acc agc tac att gtg act ttg 498

Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu

45

50

55

act tac tcc tat gga aaa agc aat tat agt gac aat gct aca gag gct 546

Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala

60

65

70

tca tat tct ttt ccc cgt tcc tgt gca atg ccc cca gac atc tgc agt 594

Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser

75

80

85

gtt gaa gta caa gct caa aat gga gat ggt aaa gtt aaa tct gac atc 642

Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile

90

95

100

99/137

aca tat tgg cat tta atc tcc ata gca aaa acc gaa cca cct ata att 690

Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile

105

110

115

120

tta agt gtg aat cca att tgt aat aga atg ttc cag ata caa tgg aaa 738

Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys

125

130

135

ccg cgt gaa aag act cgt ggg ttt cct tta gta tgc atg ctt cgg ttc 786

Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe

140

145

150

aga act gtc aac agt agc cgc tgg acg gaa gtc aat ttt gaa aac tgt 834

Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys

155

160

165

aaa cag gtc tgc aac ctc aca gga ctt cag gct ttc aca gaa tat gtc 882

Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val

170

175

180

ctg gct cta cga ttc agg ttc aat gac tca aga tat tgg agc aag tgg 930

Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp

185

190

195

200

agc aaa gaa gaa acc aga gtg act atg gag gaa gtt cca cat gtc ctg 978

Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr Met Glu Glu Val Pro His Val Leu

100/137

205	210	215	
gac ctg tgg aga att ctg gaa cca gca gac atg aac gga gac agg aag 1026			
Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys			
220	225	230	
gtg cga ttg ctg tgg aag aag gca aga gga gcc ccc gtc ttg gag aaa 1074			
Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys			
235	240	245	
aca ttt ggc tac cac ata cag tac ttt gca gag aac agc act aac ctc 1122			
Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu			
250	255	260	
aca gag ata aac aac atc acc acc cag cag tat gaa ctg ctt ctg atg 1170			
Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met			
265	270	275	280
agc cag gca cac tct gtg tcc gtg act tct ttt aat tct ctt ggc aag 1218			
Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys			
285	290	295	
tcc caa gag acc atc ctg agg atc cca gat gtc cat gag aag acc ttc 1266			
Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe			
300	305	310	

101/137

cag tac att aag agc atg cag gcc tac ata gcc gag ccc ctg ttg gtg 1314

Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val

315

320

325

gtg aac tgg caa agc tcc att cct gcg gtg gac act tgg ata gtg gag 1362

Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu

330

335

340

tgg ctc cca gaa gct gcc atg tcg aag ttc cct gcc ctt tcc tgg gaa 1410

Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu

345

350

355

360

tct gtg tct cag gtc acg aac tgg acc atc gag caa gat aaa cta aaa 1458

Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys

365

370

375

cct ttc aca tgc tat aat ata tca gtg tat cca gtg ttg gga cac cga 1506

Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg

380

385

390

gtt gga gag ccg tat tca atc caa gct tat gcc aaa gaa gga act cca 1554

Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro

395

400

405

tta aaa ggt cct gag acc agg gtg gag aac atc ggt ctg agg aca gcc 1602

Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala

102/137

410	415	420	
acg atc aca tgg aag gag att cct aag agt gct agg aat gga ttt atc 1650			
Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile			
425	430	435	440
aac aat tac act gta ttt tac caa gct gaa ggt gga aaa gaa ctc tcc 1698			
Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser			
	445	450	455
aag act gtt aac tct cat gcc ctg cag tgt gac ctg gag tct ctg aca 1746			
Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr			
	460	465	470
cga agg acc tct tat act gtt tgg gtc atg gcc agc acc aga gct gga 1794			
Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly			
	475	480	485
ggc acc aac ggg gtg aga ata aac ttc aag aca ttg tca atc agt gtg 1842			
Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val			
	490	495	500
ttt gaa att gtc ctt cta aca tct cta gtt gga gga ggc ctt ctt cta 1890			
Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu			
505	510	515	520

103/137

ctt agc atc aaa aca gtg act ttt ggc ctc aga aag cca aac cgg ttg 1938

Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu

525

530

535

act ccc ctg tgt tgt cct gat gtt ccc aac cct gct gaa agt agt tta 1986

Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu

540

545

550

gcc aca tgg ctc gga gat ggt ttc aag aag tca aat atg aag gag act 2034

Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr

555

560

565

gga aac tct ggg aac aca gaa gac gtg gtc cta aaa cca tgt ccc gtc 2082

Gly Asn Ser Gly Asn Thr Glu Asp Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val

570

575

580

ccc gcg gat ctc att gac aag ctg gta gtg aac ttt gag aat ttt ctg 2130

Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu

585

590

595

600

gaa gta gtt ttg aca gag gaa gct gga aag ggt cag gcg agc att ttg 2178

Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu

605

610

615

gga gga gaa gcg aat gag tat gtg acc tcc ccg tct agg ccc gac ggt 2226

Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly



104/137

620	625	630	
ccc cca ggg aaa agt ttt aaa gag cct tcc att tta act gag gtt gct	2274		
Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu Pro Ser Ile Leu Thr Glu Val Ala			
635	640	645	
tct gaa gac tcc cac agc acg tgt tcc aga atg gcg gac gag gcg tac	2322		
Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr			
650	655	660	
tca gaa ttg gcc agg cag cct tcg tct tcc tgt cag agt cca ggg cta	2370		
Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser Ser Ser Cys Gln Ser Pro Gly Leu			
665	670	675	680
tcg cct ccc cgt gaa gac caa gct cag aat ccg tat ttg aaa aat tca	2418		
Ser Pro Pro Arg Glu Asp Gln Ala Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser			
685	690	695	
gtg aca acc agg gaa ttt ctt gtg cat gag aat atc cca gag cac agc	2466		
Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser			
700	705	710	
aaa gga gaa gtc tgagtgtctgc tatggcatga agtcctcaga aactgagtg	2518		
Lys Gly Glu Val			
715			

atctcttccc tagaaaagac accgagactt ccagaaaccg cctttgaccc ctcccigtic 2578

agttggctgc tgcgctgccg ggaaattggt gacacagatg tggacttagg ccaggaggaa 2638

tggagtcctt tacagggcaa aggaagttac ttctcctgt gtgctctcac agaggcccc 2698

tgaaatgatg acctcaagag aaggccaag ctctggggct taaaggacgc acccaggtgg 2758

atgigtcaga tcttatccca ggaaccaagc tgtcctggcc attgctgaag ctaccctcag 2818

ggccaggac agctgtcttg ttggcacttg actctggcag gaacctgatc tctactttc 2878

ttctccctgt ctccggacac ttctctcct tcatgcagag accaggacta gagcggattc 2938

ctcatggitt gccaggtcc tcagtccttg ctggggctca ggaattcaa caatgccct 2998

tcigggacac tccatcatcc acttatattt atttttgca acattgtgga ttgaaccag 3058

ggacttgitt atgcgcggtg agtgtgtac ccatctcgct caccccaagt ttattactca 3118

ttgactgctg ctaaatcaag aaactccaga aacctccagt aagacactgc catgggctgt 3178

gggctaggta gcaggtcagc ctgctttgta ggccatttcc tctgtctgt gctatacttg 3238

gtagaagaag gcaccaaaca ggigctcggt ggcttttgtt cagagacaca tacttggggc 3298

106/137

ccaggggtgc ttctgagca gacctgata gggcctcttc ccagtcaccc tgagtgagc 3358

ctggtgagag gcagcactta gcaaccatat ttctgcccta tgaggacttc tgcaccttgg 3418

ctgtagccaa gcacagagct tgtgacaaga aggcgtcttt ggcagaagtg cccatcacgg 3478

gatctatttg cttaggcttg gggaactgcg cggcttgtac acagtgggcc accctctggc 3538

ccctttgtct tgctctcaag cctgggaagt gactttaaaa aaaaaaaaaa aa 3590

<210> 16

<211> 716

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser

1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr

20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn

35 40 45

107/137

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn

50

55

60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys

65

70

75

80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly

85

90

95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile

100

105

110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn

115

120

125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe

130

135

140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp

145

150

155

160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly

165

170

175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn

180

185

190

108/137

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr

195

200

205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro

210

215

220

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala

225

230

235

240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr

245

250

255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr

260

265

270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val

275

280

285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile

290

295

300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala

305

310

315

320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro

109/137

325	330	335	
Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser			
340	345	350	
Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp			
355	360	365	
Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser			
370	375	380	
Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln			
385	390	395	400
Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val			
405	410	415	
Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro			
420	425	430	
Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln			
435	440	445	
Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu			
450	455	460	

110/137

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp

465 470 475 480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn

485 490 495

Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser

500 505 510

Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe

515 520 525

Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val

530 535 540

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe

545 550 555 560

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asn Thr Glu Asp

565 570 575

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu

580 585 590

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala

595 600 605

111/137

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val

610

615

620

Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu

625

630

635

640

Pro Ser Ile Leu Thr Glu Val Ala Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys

645

650

655

Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser

660

665

670

Ser Ser Cys Gln Ser Pro Gly Leu Ser Pro Pro Arg Glu Asp Gln Ala

675

680

685

Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val

690

695

700

His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser Lys Gly Glu Val

705

710

715

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 3680

&lt;212&gt; DNA



112/137

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (421)..(2568)

&lt;400&gt; 17

ttagtgccgt tctgtgatca gcctggactt cccgaatata aacttgaaac ttgagtgggt 60

ctcttgagtt gtttaaggcc tctcagaiga cgactctccc tttaaagcig agtgggtgiaa 120

gagaagcaga cgatcaccta tttaattgtg ccattacagt aaatgcaact catttctcag 180

cgtcagigga agccactgtc cggctcttgg aagicaaage tgagctcttc tacactcagt 240

gcacaatgct gaattaatcc aagaaatcca gcigtggctg tctcagtttc tagaaagtca 300

ctctctccaa ctgtgactgc tccaactttg cctccgggtg ggctgtatgg tgctgtgaac 360

catttaaagc tictttttaa ccttcattgaa taacagcctc tgggtgtgaa cgctggaata 420

atg tgg acc ttg gca ctg tgg gca ttc tct ttc ctc tgc aaa ttc agc 468

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser

1

5

10

15

ctg gca gtc ctg ccg act aag cca gag aac att tcc tgc gtc ttt tac 516

113/137

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr

20

25

30

ttc gac aga aat ctg act tgc act tgg aga cca gag aag gaa acc aat 564

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn

35

40

45

gat acc agc tac att gtg act ttg act tac tcc tat gga aaa agc aat 612

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn

50

55

60

tat agt gac aat gct aca gag gct tca tat tct ttt ccc cgt tcc tgt 660

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys

65

70

75

80

gca atg ccc cca gac atc tgc agt gtt gaa gta caa gct caa aat gga 708

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly

85

90

95

gat ggt aaa gtt aaa tct gac atc aca tat tgg cat tta atc tcc ata 756

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile

100

105

110

gca aaa acc gaa cca cct ata att tta agt gtg aat cca att tgt aat 804

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn

115

120

125

114/137

aga atg ttc cag ata caa tgg aaa ccg cgt gaa aag act cgt ggg ttt 852  
Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe  
130 135 140

ccg tta gta tgc atg ctt cgg ttc aga act gtc aac agt agc cgc tgg 900  
Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp  
145 150 155 160

acg gaa gtc aat ttt gaa aac tgt aaa cag gtc tgc aac ctc aca gga 948  
Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly  
165 170 175

ctt cag gct ttc aca gaa tat gtc ctg gct cta cga ttc agg ttc aat 996  
Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn  
180 185 190

gac tca aga tat tgg agc aag tgg agc aaa gaa gaa acc aga gtg act 1044  
Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr  
195 200 205

atg gag gaa gtt cca cat gtc ctg gac ctg tgg aga att ctg gaa cca 1092  
Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro  
210 215 220

gca gac atg aac gga gac agg aag gtg cga ttg ttg tgg aag aag gca 1140

115/137

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala

225 230 235 240

aga gga gcc ccc gtc ttg gag aaa aca ttt ggc tac cac ata cag tac 1188

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr

245 250 255

ttt gca gag aac agc act aac ctc aca gag ata aac aac atc acc acc 1236

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr

260 265 270

cag cag tat gaa ctg ctt ctg atg agc cag gca cac tct gtg tcc gtg 1284

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val

275 280 285

act tct ttt aat tct ctt ggc aag tcc caa gag gcc atc ctg agg atc 1332

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ile

290 295 300

cca gat gtc cat gag aag acc ttc cag tac att aag agc atg aag gcc 1380

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Lys Ala

305 310 315 320

tac ata gcc gag ccc ctg ttg gtg gtg aac tgg caa agc tcc att cct 1428

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro

325 330 335

116/137

gcg gfg gac act tgg ata gtg gag tgg ctc cca gaa gct gcc atg tcg 1476

Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser

340

345

350

aag ttc cct gcc ctt tcc tgg gaa tct gfg tct cag gtc acg aac tgg 1524

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp

355

360

365

acc atc gag caa gat aaa cta aaa cct ttc aca tgc tat aat ata tca 1572

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser

370

375

380

gfg tat cca gfg ttg gga cac cga gtt gga gag ccg tat tca atc caa 1620

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln

385

390

395

400

gct tat gcc aaa gaa gga act cca tta aaa ggt cct gag acc agg gfg 1668

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val

405

410

415

gag aac atc ggt ctg agg aca gcc acg atc aca tgg aag gag att cct 1716

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro

420

425

430

aag agt gct agg aat gga ttt atc aac aat tac act gta ttt tac caa 1764

117/137

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln

435

440

445

gct gaa ggt gga aaa gaa ctc tcc aag act gtt aac tct cat gcc ctg 1812

Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu

450

455

460

cag tgt gac ctg gag tct ctg aca cga agg acc tct tat act gtt tgg 1860

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp

465

470

475

480

gtc atg gcc agc acc aga gct gga ggt acc aac ggg gtg aga ata aac 1908

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn

485

490

495

ttc aag aca ttg tca atc agt gtg ttt gaa att gtc ctt cta aca tct 1956

Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser

500

505

510

cta gtt gga gga ggc ctt ctt cta ctt agc atc aaa aca gtg act ttt 2004

Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe

515

520

525

ggc ctc aga aag cca aac cgg tgg act ccc ctg tgt tgt cct gat gtt 2052

Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val

530

535

540

118/137

ccc aac cct gct gaa agt agt tta gcc aca tgg ctc gga gat ggt ttc 2100

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe

545 550 555 560

aag aag tca aat atg aag gag act gga aac tct ggg gac aca gaa gac 2148

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asp Thr Glu Asp

565 570 575

gtg gtc cta aaa cca tgt ccc gtc ccc gcg gat ctc att gac aag ctg 2196

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu

580 585 590

gta gtg aac ttt gag aat ttt ctg gaa gta gtt ttg aca gag gaa gct 2244

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala

595 600 605

gga aag ggt cag gcg agc att ttg gga gga gaa gcg aat gag tat gtg 2292

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val

610 615 620

acc tcc ccg tct agg ccc gac ggt ccc cca ggg aaa agt ttt aaa gag 2340

Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu

625 630 635 640

ccc tcc gtt tta act gag gtt gct tct gaa gac tcc cac agc acg tgt 2388

119/137

Pro Ser Val Leu Thr Glu Val Ala Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys

645

650

655

tcc aga atg gcg gac gag gcg tac tca gaa tlg gcc agg cag cct tcg 2436

Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser

660

665

670

tct tcc tgt cag agt cca ggg cta tcg cct ccc cgt gaa gac caa gct 2484

Ser Ser Cys Gln Ser Pro Gly Leu Ser Pro Pro Arg Glu Asp Gln Ala

675

680

685

cag aat cca tat tlg aaa aat tca gig aca acc agg gaa tit ctt gtg 2532

Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val

690

695

700

cat gag aat atc cca gag cac agc aaa gga gaa gtc tgagtgtgc 2578

His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser Lys Gly Glu Val

705

710

715

tatggcatga agtccacaga aactgagtgg atctcttccc tagaaaagac accgagactt 2638

ccagaaaccg cctttgaccc ctccctgttc agtggctgc tgcgtgccc ggaaattggt 2698

gacacagatg tggacttagg ccaggaagaa tggagtcctt tacagggcaa aggaagttaac 2758

tttctcctgt gtgctctcac agaggcccct tgaatgatg gcctcaagag aaggccaag 2818



cttcggggct taaaggacgc gccagggtgg atgtgtcaga tcttatccca ggaaccaagc 2878

tgtcctggct attgctgaag ctaccctcag gctccaggac agctgtcttg ttggcacttg 2938

actctggcag gaacctgac tctactattc ttctccctgt ctccggacac tttctctcct 2998

tcatgcagag accaggacta gagcggattc ctcatggtat gccaggctcc tcagtccttg 3058

ctcgggctca ggatcttcaa caatgccttt tctgggacac tccatcaccc acttatattt 3118

atcttttgca acattgtgga ttgaaccag ggacttgctt atgcgcggta agtgigctac 3178

ccaatcact caccccaagt ttattacgca ttgactgtg ctaaatcaag aaactccaga 3238

aactccagt aagacactgc catgggcgtg gggctaggta gcaggtcagc ctgctttgta 3298

ggccatttcc tctgtcttgt gctatacttg gtaggagaag gcaccaaaca gggtctcggt 3358

ggcttttgtt cagagacaca tacttggggc ccaggggtgc ttcttgagca gacctgata 3418

gggcctcttc ccagccacc igagtgaggc ctggtgagag gcagcactta gcaaccatat 3478

ttctgcctta tgaggacttc tgcctcttg ctgtagccaa gcacagagct tgtgacaaga 3538

aggigccttt ggcagaaatg cccatcacgg gatctatttg cttaggcttg gggaactcgc 3598

121/137

tggcttgiac acagtgggcc accctctggc cccttltgtct tgccttcaag cctgggaagt 3658

gactttaaaa aaaaaaaaaa aa 3680

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 716

&lt;212&gt; PRT

<213> *Mus musculus*

&lt;400&gt; 18

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser

1

5

10

15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr

20

25

30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn

35

40

45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn

50

55

60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys

65

70

75

80

122/137

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly

85

90

95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile

100

105

110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn

115

120

125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe

130

135

140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp

145

150

155

160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly

165

170

175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn

180

185

190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr

195

200

205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro

123/137

210	215	220	
Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala			
225	230	235	240
Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr			
	245	250	255
Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr			
	260	265	270
Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val			
	275	280	285
Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ile			
	290	295	300
Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Lys Ala			
305	310	315	320
Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro			
	325	330	335
Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser			
	340	345	350

124/137

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp

355

360

365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser

370

375

380

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln

385

390

395

400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val

405

410

415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro

420

425

430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln

435

440

445

Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu

450

455

460

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp

465

470

475

480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn

485

490

495

125/137

Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser

500

505

510

Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe

515

520

525

Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val

530

535

540

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe

545

550

555

560

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asp Thr Glu Asp

565

570

575

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu

580

585

590

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala

595

600

605

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val

610

615

620

Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu

126/137

625                      630                      635                      640

Pro Ser Val Leu Thr Glu Val Ala Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys

645                      650                      655

Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser

660                      665                      670

Ser Ser Cys Gln Ser Pro Gly Leu Ser Pro Pro Arg Glu Asp Gln Ala

675                      680                      685

Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val

690                      695                      700

His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser Lys Gly Glu Val

705                      710                      715

<210> 19

<211> 937

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

gtaatgtgacc tgccccitca ggccctgattg tcccctgggg aaaagttttg aggagctccc 60

127/137

agtttcacct gagattccgc ccagaaaatc ccaataccta cgttcgagga tgccagaggg 120

gacccgcccc gaagccaaag agcagcttct ctttcttggt caaagtttag taccagatca 180

tctgtgtgag gaaggagccc caaatccata ttgaaaaat tcagtacag ccaggaatt 240

tcttgtgtct gaaaaacttc cagagcacac caaggagaa gtctaaatgc gaccatagca 300

tgagaccctc ggggcctcag tgggatggc ccttgccaga gaagatgtca agactcggca 360

cgcagcgctt gcttggccct gccacatcct gcttaggtta aagtctccc tgccttga 420

gttccagti gaacttggtc ggcaaagat cgacctgtta ctgggaagaa gggatggta 480

taagcccgag tttgttaaag gaacagcagt ctcttttctg ttgttcagat accaagctct 540

caccgaggcc tctgacaga ttgacttga aggaagggcc caggttctga gcccaaagga 600

ccccagggt ggacatatct ggctcccag gaattgggtc atgtcccag ctttcttg 660

ggctgagcct cagagttcca gaaggccttt ccttctgcc agaggacagt tgtttgttg 720

gtcttgggt ggtctgggtg gagctgggc tctgtcttc cctacaagg tagccctgaa 780

gccttctct ctcccatag ttggggctgg aggtggagt gaccttcta aggggtgtc 840



128/137

tgaggctcct cacatcctct tagatctcaa gtgcctgtag caacaccgca ccigagaatc 900

ctcaccccca atttagactg cattgactac taaaaaa 937

<210> 20

<211> 282

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(282)

<400> 20

lat gtg acc tgc ccc ttc agg cct gat tgt ccc ctg ggg aaa agt ttt 48

Tyr Val Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe

1 5 10 15

gag gag ctc cca gtt tca cct gag att ccg ccc aga aaa tcc caa tac 96

Glu Glu Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr

20 25 30

cta cgt tcg agg atg cca gag ggg acc cgc cca gaa gcc aaa gag cag 144

Leu Arg Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln

35 40 45

129/137

ctt ctc ttt tct ggt caa agt tta gta cca gat cat ctg tgt gag gaa 192

Leu Leu Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu

50

55

60

gga gcc cca aat cca tat ttg aaa aat tca gtg aca gcc agg gaa ttt 240

Gly Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe

65

70

75

80

ctt gtg tct gaa aaa ctt cca gag cac acc aag gga gaa gtc 282

Leu Val Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val

85

90

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 94

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 21

Tyr Val Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe

1

5

10

15

Glu Glu Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr

20

25

30

130/137

Leu Arg Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln

35

40

45

Leu Leu Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu

50

55

60

Gly Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe

65

70

75

80

Leu Val Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val

85

90

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 22

gttggacctc tagagccggc acctattaat cactcactac atgccaggctg ctgggctagg 60

ccclagggat acaaaigaca aagtcacigt ccttgccatg aggccacttc tgatittctg 120

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 63

131/137

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(63)

&lt;400&gt; 23

glt gga cct cta gag ccg gca ctt att aat cac tca cta cat gcc agg 48

Val Gly Pro Leu Glu Pro Ala Leu Ile Asn His Ser Leu His Ala Arg

1

5

10

15

tgc tgg gct agg ccc

63

Cys Trp Ala Arg Pro

20

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 24

Val Gly Pro Leu Glu Pro Ala Leu Ile Asn His Ser Leu His Ala Arg

1

5

10

15

132/137

Cys Trp Ala Arg Pro

20

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

&lt;400&gt; 25

ctgggaatgt gcatcaggca actcaag

27

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

133/137

&lt;400&gt; 26

tttttttagta gtcaatgcag tctaaattgg gg

32

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

&lt;400&gt; 27

gagattatcc tcataacttc tctgattggt gg

32

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 34

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

134/137

&lt;400&gt; 28

gcctatggctcg catcttagact tctcccttgg tgtg

34

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 175

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (3)..(83)

&lt;400&gt; 29

ca tgc tat aat ata tca gtc tat cca gtc ttg gca cac cga gtt gga 47

Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Ala His Arg Val Gly

1

5

10

15

gag ccg tat tca atc caa gct tat gcc aaa gaa gga agtatgtgtg 93

Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly

20

25

gcccaactgt gggggaagg aaataggcta ttacgagttc agatgcaggg ctgtctcaag 153

gtctatttct aaaacatgca cc

175

135/137

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 30

Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Ala His Arg Val Gly Glu

1 5 10 15

Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly

20 25

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

&lt;400&gt; 31

tatatcagtg tatccagtgt tgggacaccg

30



136/137

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

&lt;400&gt; 32

acaccgagtt ggagagccgt attcaatc

28

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

&lt;400&gt; 33

tccttggcat aagcttggat tgaatac

27

137/137

<210> 34

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

<400> 34

ggatigaata cggctctcca actcggtgtg

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02769

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C07K14/715, 16/28, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10,  
C12P21/02, G01N33/15, 33/50, 33/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C07K14/715, 16/28, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10,  
C12P21/02, G01N33/15, 33/50, 33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

SwissProt/PIR/GenSeq, GenBank/EMBL/DDBJ/GenSeq, MEDLINE (STN),  
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), JICST FILE (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/75314 A1 (Chugai Research Institute for Molecular Medicine, Inc.), 14 December, 2000 (14.12.00), & EP 1188830 A1 & AU 4952400 A	1-9
A	MURAKAMI, M. et al., Critical Cytoplasmic Region of the Interleukin 6 Signal Transducer gp130 is Conserved in the Cytokine Receptor Family. Proc. Natl.Acad.Sci.USA, 1991, Vol.88, pages 11349 to 11353	1-9
A	Lorraine Robb, et al., Structural Analysis of the Gene Encoding the Murine Interleukin-11-Receptor -Chain and a Related Locus. J.Biol.Chem., 1996, Vol.271, pages 13754 to 13761	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 June, 2002 (11.06.02)	Date of mailing of the international search report 25 June, 2002 (25.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02769

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Timothy Gainsford, et al., Leptin can induce proliferation, defferentiation, and functional activation of hemopoietic cells. Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1996, Vol.93, pages 14564-14568	1-9
A	Douglas J. Hilton, et al., Cloning and characterization of a binding subunit of the interleukin 13 receptor that is also a component of the interleukin 4 receptor. Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1996, Vol.93, pages 497 to 501	1-9
A	Alexander, W.S., et al., Suckling defect in mice lacking the soluble haemopoietin receptor NR6. Curr. Biol., 1999, Vol.3, No.9(11), pages 605 to 608	1-9
P,A	WO 02/00721 A2 (Zymogenetics, Inc.), 03 January, 2002 (03.01.02), & AU 7303201 A	1-9

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C07K14/715, 16/28, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, C12P21/02, G01N33/15, 33/50, 33/53

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C07K14/715, 16/28, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, C12P21/02, G01N33/15, 33/50, 33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

SwissProt/PIR/GenSeq, GenBank/EMBL/DDBJ/GenSeq, MEDLINE (STN),  
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), JICSTファイル (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/75314 A1 (CHUGAI RESEARCHI INSTITUTE FOR MOLECULAR MED ICINE, INC.) 2000.12.14 &EP 1188830 A1 &AU 4952400 A	1-9
A	Murakami, M., et al., Critical Cytoplasmic Region of the Interleukin 6 Signal Transducer gp130 is Conserved in the Cytokine Receptor Family. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, Vol. 88, p. 11349-11353	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.06.02

国際調査報告の発送日

25.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小暮 道明



4B

9358

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Lorraine Robb, et al., Structural Analysis of the Gene Encoding the Murine Interleukin-11 Receptor -Chain and a Related Locus. J. Biol. Chem., 1996, Vol. 271, p. 13754-13761	1-9
A	Timothy Gainsford, et al., Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, Vol. 93, p. 14564-14568	1-9
A	Douglas J. Hilton, et al., Cloning and characterization of a binding subunit of the interleukin 13 receptor that is also a component of the interleukin 4 receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, Vol. 93, p. 497-501	1-9
A	Alexander, W.S., et al., Suckling defect in mice lacking the soluble haemopoietin receptor NR6. Curr. Biol., 1999, Vol. 3, No. 9(11) p. 605-608	1-9
P, A	WO 02/00721 A2 (ZYMOGENETICS, INC.) 2002.01.03 &AU 7303201 A	1-9